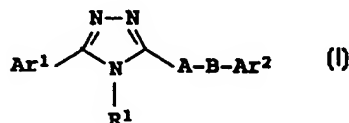




(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 249/12, 249/08, 401/12, 401/14, 403/12, 403/14, 405/14, 409/14, 413/14, 417/14, A61K 31/33, 31/41	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/02503 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 21. Januar 1999 (21.01.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/04138 (22) Internationales Anmeldedatum: 3. Juli 1998 (03.07.98) (30) Prioritätsdaten: 197 28 996.7 7. Juli 1997 (07.07.97) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): STARCK, Dorothea [DE/DE]; Kaiser-Wilhelm-Strasse 31, D-67059 Ludwigshafen (DE). BLANK, Stefan [DE/DE]; Drachenfelsstrasse 47, D-67065 Ludwigshafen (DE). TREIBER, Hans-Jörg [DE/DE]; Sperberweg 1, D-68782 Brühl (DE). UNGER, Liliane [DE/DE]; Wollstrasse 129, D-67065 Ludwigshafen (DE). NEUMANN-SCHULTZ, Barbara [DE/DE]; Rheingastrasse 42, D-68526 Ladenburg (DE). LE BRIS, Theophile-Marie [FR/DE]; Im Woogtal 30, D-67273 Bobenheim am Berg (DE). TESCHENDORF, Hans-Jürgen [DE/DE]; Georg-Nuss-Strasse 5, D-67373 Dudenhofen (DE). WICKE, Karsten [DE/DE]; Ziegeleistrasse 113, D-67112 Altrip (DE).	(74) Anwälte: KINZEBACH, Werner usw.; Reitstötter, Kinzebach & Partner, Sternwartstrasse 4, D-81679 München (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, CA, CN, CZ, HR, HU, ID, IL, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	

(54) Title: TRIAZOLE COMPOUNDS AND THE USE THEREOF AS DOPAMINE-D₃-LIGANDS

(54) Bezeichnung: TRIAZOLVERBINDUNGEN UND DEREN VERWENDUNG ALS DOPAMIN-D₃-LIGANDEN



(57) Abstract

The present invention relates to triazole compounds of formula (I), wherein Ar¹, A, B and Ar² have the meanings cited in the description. The inventive compounds exhibit high dopamine-D₃-receptor affinity and can thus be used in the treatment of diseases responding to dopamine-D₃-ligands.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft Triazolverbindungen der Formel (I), worin Ar¹, A, B und Ar² die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen besitzen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen eine hohe Affinität zum Dopamin-D₃-Rezeptor und sind daher zur Behandlung von Erkrankungen brauchbar, die auf Dopamin-D₃-Liganden ansprechen.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshjan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

TRIAZOLVERBINDUNGEN UND DEREN VERWENDUNG ALS DOPAMIN-D₃-LIGANDEN

Beschreibung

5

Die Erfindung betrifft Triazolverbindungen und die Verwendung derartiger Verbindungen. Die erwähnten Verbindungen besitzen wertvolle therapeutische Eigenschaften und sind zur Behandlung von Erkrankungen brauchbar, die auf Dopamin-D₃-Rezeptorliganden
10 ansprechen.

Verbindungen der hier in Rede stehenden Art mit physiologischer Aktivität sind bereits bekannt. Die US-A 4,338,453; 4,408,049 und 4,577,020 beschreiben Triazolverbindungen, welche anti-allergi-
15 sche oder anti-psychotische Aktivität besitzen. Die DE-A 44 25 144 und die WO 97/25324 beschreiben Triazolverbindungen, die auf Dopamin-D₃-Rezeptorliganden ansprechen. Verbindungen des gleichen strukturellen Typs, jedoch mit anderen Heterocyclen an-
stelle des Triazolrings sind in DE-A-44 25 146, DE-A-44 25 143
20 und DE-A-44 25 145 beschrieben.

Neuronen erhalten ihre Informationen unter anderem über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren. Es gibt zahlreiche Substanzen, welche ihre Wirkung über diese Rezeptoren ausüben. Eine davon ist Dopa-
25 min.

Es liegen gesicherte Erkenntnisse über die Anwesenheit von Dopamin und dessen physiologische Funktion als Neurotransmitter vor. Auf Dopamin ansprechende Zellen stehen im Zusammenhang mit der
30 Etiologie von Schizophrenie und der Parkinson'schen Krankheit. Die Behandlung dieser und anderer Erkrankungen erfolgt mit Arzneimitteln, die mit den Dopaminrezeptoren in Wechselwirkung treten.

35 Bis 1990 waren zwei Subtypen von Dopaminrezeptoren pharmakologisch klar definiert, nämlich die D₁- und D₂-Rezeptoren.

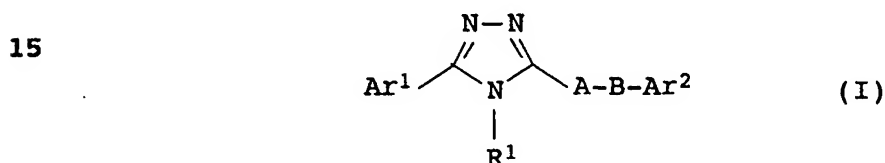
In jüngerer Zeit wurde ein dritter Subtyp gefunden, nämlich der D₃-Rezeptor, der einige Effekte der Antipsychotika zu vermitteln
40 scheint. (J.C. Schwartz et al., The Dopamine D₃ Receptor as a Target for Antipsychotics, in Novel Antipsychotic Drugs, H.Y. Meltzer, Ed. Raven Press, New York 1992, Seiten 135-144)

D₃-Rezeptoren werden hauptsächlich im limbischen System expri-
45 miert. Es wird daher angenommen, daß ein selektiver D₃-Antagonist wohl die antipsychotischen Eigenschaften der D₂-Antagonisten, nicht aber ihre neurologischen Nebenwirkungen haben sollte. (P.

Solokoff et al., Localization and Function of the D₃ Dopamine Receptor, Arzneim. Forsch./Drug Res. 42(1), 224 (1992); P. Solokoff et al. Molecular Cloning and Characterization of a Novel Dopamine Receptor (D₃) as a Target for Neuroleptics, Nature, 347, 5 146 (1990)).

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß bestimmte Triazolverbindungen eine hohe Affinität zum Dopamin-D₃-Rezeptor und eine geringe Affinität zum D₂-Rezeptor aufweisen. Es handelt sich somit
10 um selektive D₃-Liganden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher die Verbindungen der allgemeinen Formel I:



20 worin

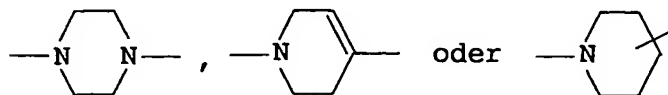
Ar¹ für Phenyl, Naphthyl oder einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen aromatischen Ring mit 1, 2, 3 oder 4 Heteroatomen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter O, S und N, steht, wobei Ar¹ gegebenenfalls 1, 2, 3 oder 4 Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter
25 C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₆-Alkyl, Halogen oder Phenyl substituiert ist, C₁-C₆-Alkoxy, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, Halogen, CN, COOR², NR²R²,
30 NO₂, SO₂R², SO₂NR²R² oder Phenyl, das gegebenenfalls durch C₁-C₆-Alkyl, OC₁-C₆-Alkyl, NR²R², CN, CF₃, CHF₂, oder Halogen substituiert ist, und wobei der erwähnte heterocyclische, aromatische Ring gegebenenfalls mit einem Phenylring kondensiert sein kann;

35

A für geradkettiges oder verzweigtes C₄-C₁₀-Alkylen oder geradkettiges oder verzweigtes C₃-C₁₀-Alkylen steht, das wenigstens eine Gruppe Z umfasst, die ausgewählt ist unter O, S, NR², CONR², COO, CO, einer Doppel- oder Dreifachbindung,

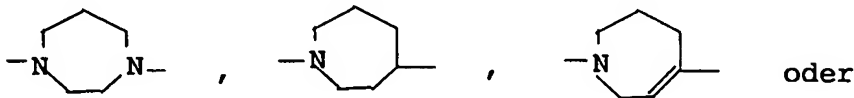
40

B für einen Rest der Formel steht:

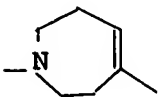


oder wenn Ar¹ für den 5- oder 6-gliedrigen, heterocyclischen aromatischen Ring, der wie angegeben substituiert sein kann, steht, B auch für einen Rest der Formeln

5



10



stehen kann,

- 15 Ar² für Phenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl oder Triazinyl steht, wobei Ar² gegebenenfalls ein bis vier Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter OR², C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-alkyl, Halogen-C₁-C₆-alkyl, Halogen-C₁-C₆-alkoxy, Halogen, CN, NO₂,
 20 SO₂R², NR²R², SO₂NR²R², einem 5- oder 6-gliedrigen carbocyclischen, aromatischen oder nicht-aromatischen Ring und einem 5- oder 6-gliedrigen, heterocyclischen aromatischen oder nicht-aromatischen Ring mit 1 oder 2 Heteroatomen, die ausgewählt sind unter O, S und N, wobei der carbocyclische oder heterocyclische Ring gegebenenfalls durch C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, Phenoxy, Halogen, OC₁-C₆-Alkyl, OH, NO₂ oder CF₃ substituiert
 25 und/oder mit einem Phenylring kondensiert sein kann und wobei Ar² gegebenenfalls mit einem carbocyclischen oder heterocyclischen Ring der oben definierten Art kondensiert sein kann,
 30 R¹ für H, C₃-C₆-Cycloalkyl oder C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₆-Alkyl oder Phenyl substituiert ist, steht;

- die Reste R², die gleich oder verschieden sein können, für H oder
 35 C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₆-Alkyl oder Phenyl substituiert ist, stehen;

sowie deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren.

- 40 Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen handelt es sich um selektive Dopamin-D₃-Rezeptor-Liganden, die regioselektiv im limbischen System angreifen und aufgrund ihrer geringen Affinität zum D₂-Rezeptor nebenwirkungsärmer als die klassischen Neuroleptika sind, bei denen es sich um D₂-Rezeptorantagonisten handelt. Die Verbindungen sind daher zur Behandlung von Erkrankungen brauchbar, die
 45 auf Dopamin-D₃-Rezeptorantagonisten bzw. -agonisten ansprechen, z.B. zur Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems

insbesondere Schizophrenie, Depressionen, Neurosen, Psychosen, Parkinson und Angstzuständen.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung besitzen die nachfolgenden
5 Ausdrücke die anschließend angegebenen Bedeutungen:

Alkyl (auch in Resten wie Alkoxy, Alkylamino etc.) bedeutet eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Die Alkyl-
10 gruppe kann einen oder mehrere Substituenten aufweisen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter OH, OC₁-C₆-Alkyl, Halogen oder Phenyl.

Beispiele für eine Alkylgruppe sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-
15 Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, t-Butyl, etc.

Cycloalkyl steht insbesondere für C₃-C₆-Cycloalkyl, wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

20 Alkylen steht für geradkettige oder verzweigte Reste. Wenn A keine Gruppe Z aufweist, umfasst A 4 bis 10 Kohlenstoffatome, bevorzugt 4 bis 8 Kohlenstoffatome. Die Kette zwischen Triazolkern und Gruppe B weist dann mindestens vier Kohlenstoffatome auf. Wenn A wenigstens eine der genannten Gruppen Z aufweist, umfasst
25 A 3 bis 10 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 3 bis 8 Kohlenstoffatome.

Wenn die Alkylengruppen wenigstens eine der Gruppen Z umfassen, können diese in der Alkylenkette an beliebiger Stelle oder in Position 1 oder 2 der Gruppe A (vom Rest Ar¹ her gesehen) angeordnet
30 sein. Die Reste CONR² und COO sind vorzugsweise so angeordnet, dass jeweils die Carbonylgruppe dem Triazolring zugewandt ist. Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin A für -Z-C₃-C₆-Alkylen, insbesondere -Z-CH₂CH₂CH₂-, -Z-CH₂CH₂CH₂CH₂-,
35 -Z-CH₂CH=CHCH₂-, -Z-CH₂C(CH₃)=CHCH₂-, -Z-CH₂C(=CH₂)CH₂-,
-Z-CH₂CH(CH₃)CH₂- oder für einen linearen -Z-C₇-C₁₀-Alkylenrest steht, wobei Z an den Triazolring gebunden ist. Z steht vorzugsweise für CH₂, O und insbesondere S. Weiterhin bevorzugt steht A für -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -CH₂CH₂CH=CHCH₂-, -CH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂-,
40 -CH₂C(=CH₂)CH₂- oder -CH₂CH₂CH(CH₃)CH₂-.

Halogen bedeutet F, Cl, Br oder I.

Halogenalkyl kann ein oder mehrere, insbesondere 1, 2, 3 oder 4 Halogenatome umfassen, die sich an einem oder mehreren C-Atomen befinden können, vorzugsweise in α - oder ω -Position. Besonders bevorzugt sind CF_3 , CHF_2 , CF_2Cl oder CH_2F .

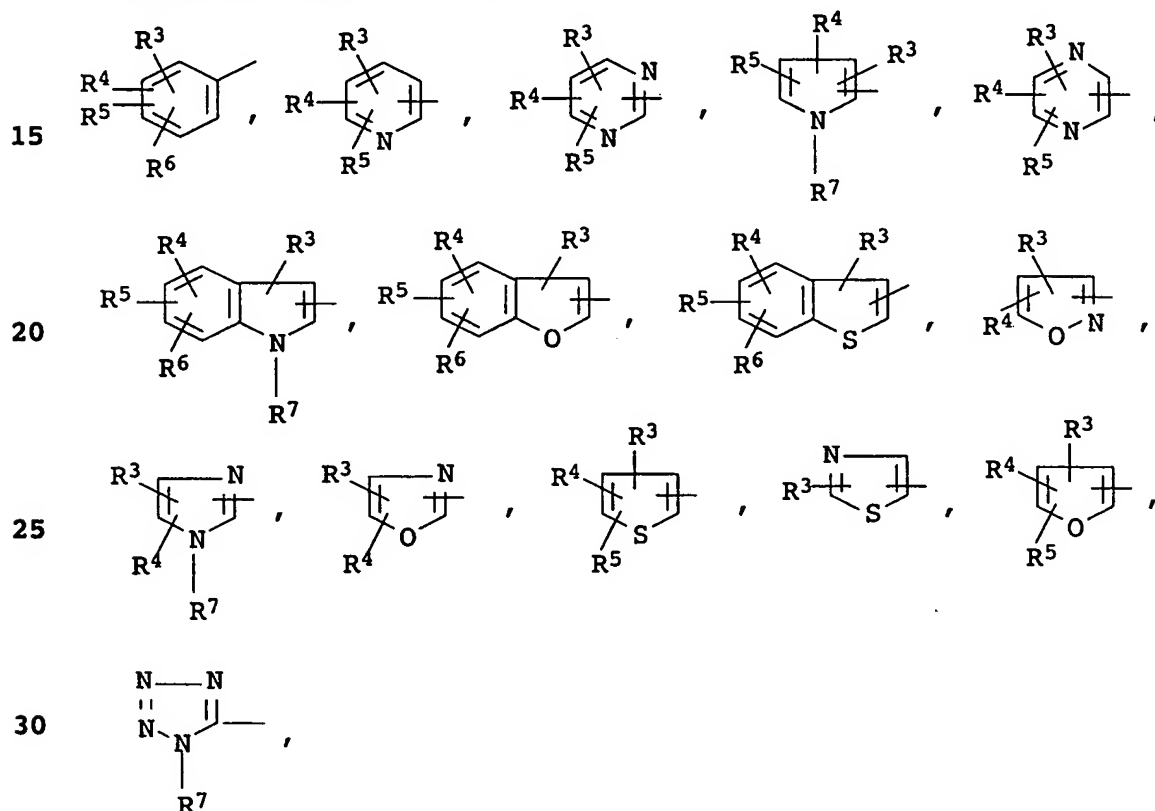
5

Acyl steht vorzugsweise für HCO oder C_1 - C_6 -Alkyl-CO, insbesondere Acetyl.

Wenn Ar^1 substituiert ist, kann sich der Substituent auch an dem Stickstoffheteroatom befinden.

10

Vorzugsweise steht Ar^1 für



35 worin

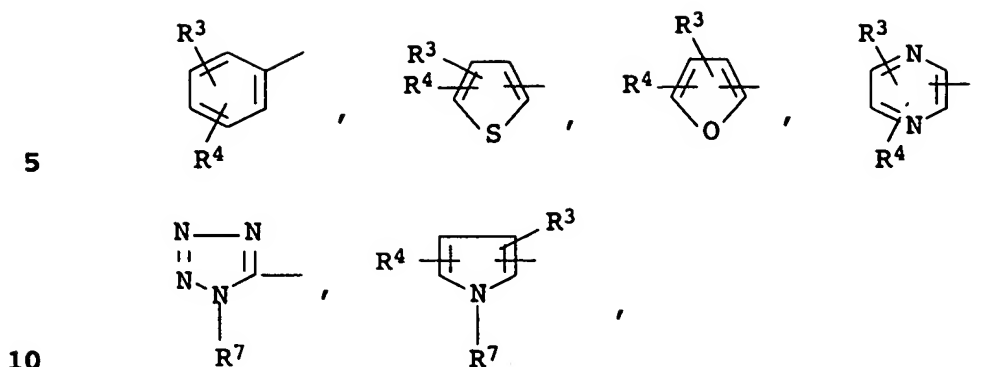
R^3 bis R^6 für H oder die oben genannten Substituenten des Restes Ar^1 stehen,

R^7 für H, C_1 - C_6 -Alkyl oder Phenyl steht und

X für N oder CH steht. Wenn der Phenylrest substituiert ist, stehen die Substituenten vorzugsweise in m- oder p-Stellung.

Besonders bevorzugt steht Ar^1 für

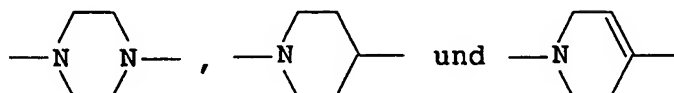
45



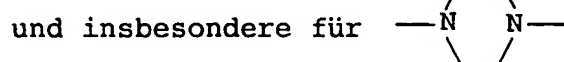
worin R^3 , R^4 und R^7 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen. Die angegebenen Phenyl-, Pyrazinyl- und Pyrrolreste sind insbesondere
15 bevorzugt.

Die Reste R^3 bis R^6 stehen vorzugsweise für H, C_1 - C_6 -Alkyl, OR^2 , CN, Phenyl, das gegebenenfalls durch C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy oder Halogen substituiert ist, CF_3 und Halogen und insbesondere
20 für H, C_1 - C_6 -Alkyl, OR^2 und Halogen. R^2 besitzt dabei die oben angegebenen Bedeutungen.

Der Rest B steht vorzugsweise für
25



30



Der Rest Ar^2 kann einen, zwei, drei oder vier Substituenten, vor-
35 zugsweise einen oder zwei Substituenten, die sich insbesondere in m-Stellung und/oder p-Stellung befinden, aufweisen. Vorzugsweise sind sie unabhängig voneinander ausgewählt unter C_1 - C_6 -Alkyl, Halogenalkyl, NO_2 , Halogen, insbesondere Chlor, Phenyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl. Wenn
40 einer der Substituenten für C_1 - C_6 -Alkyl steht, ist eine verzweigte Gruppe und insbesondere Isopropyl oder t-Butyl bevorzugt.

Vorzugsweise steht Ar^2 für gegebenenfalls substituiertes Phenyl, 2-, 3- oder 4-Pyridinyl oder 2-, 4(6)- oder 5-Pyrimidinyl.

45

Wenn einer der Substituenten des Restes Ar^2 für einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring steht, so handelt es sich beispielsweise um einen Pyrrolidin-, Piperidin-, Morpholin-, Pyridin-, Pyrimidin-, Triazin-, Pyrrol-, Thiophen- oder Pyrazolrest, 5 wobei ein Pyrrol-, Pyrrolidin-, Pyrazol- oder Thienylrest bevorzugt ist.

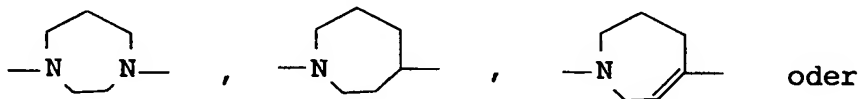
Wenn einer der Substituenten des Restes Ar^2 für einen carbocyclischen Rest steht, handelt es sich insbesondere um einen Phenyl-, 10 Cyclopentyl- oder Cyclohexylrest.

Wenn Ar^2 mit einem carbocyclischen Rest kondensiert ist, handelt es sich insbesondere um einen Naphthalin-, Di- oder Tetrahydronaphthalinrest.

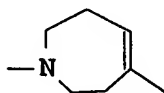
15

Gemäß einer Ausführungsform betrifft die Erfindung Verbindungen der Formel I, worin Ar^1 einen wie oben definierten heterocyclischen aromatischen Ring bedeutet, B für

20



25



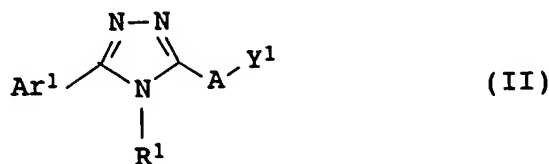
steht und A und Ar^2 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen.

30 Die Erfindung umfaßt auch die Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel I, mit physiologisch verträglichen Säuren. Als physiologisch verträgliche organische und anorganische Säuren kommen beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Weinsäure, Adipinsäure oder Benzoesäure in Betracht. 35 weitere brauchbare Säuren sind in Fortschritte der Arzneimittelforschung, Band 10, Seiten 224 ff., Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart, 1966, beschrieben.

40 Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere Asymmetriezentren aufweisen. Zur Erfindung zählen daher nicht nur die Racemate, sondern auch die betreffenden Enantiomere und Diastereomere. Auch die jeweiligen tautomeren Formen zählen zur Erfindung.

45 Das Verfahren zur Herstellung der Verbindungen (I) besteht darin, daß man

- a) eine Verbindung der allgemeinen Formel (II)



5

- worin Y^1 für eine übliche Abgangsgruppe wie beispielsweise Hal, Alkansulfonyloxy, Arylsulfonyloxy etc. steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III)

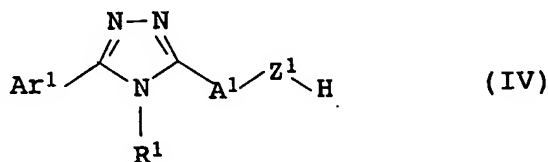
10



umsetzt; oder

15

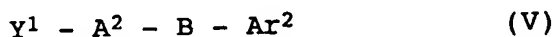
- b) eine Verbindung der allgemeinen Formel (IV)



20

- worin Z^1 für O, NR^2 , oder S und A^1 für C_1 - C_{10} -Alkylen oder eine Bindung steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (V)

25

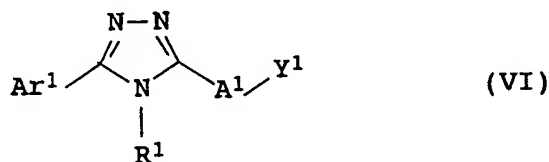


- wobei Y^1 die oben angegebene Bedeutung besitzt und A^2 für C_2 - C_{10} -Alkylen steht, wobei A^1 und A^2 zusammen 3 bis 10 C-Atome aufweisen und A^1 und/oder A^2 gegebenenfalls wenigstens eine Gruppe Z umfassen, umsetzt; oder

30

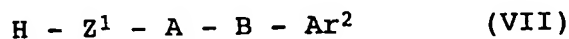
- c) eine Verbindung der allgemeinen Formel (VI)

35



- worin Y^1 und A^1 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (VII)

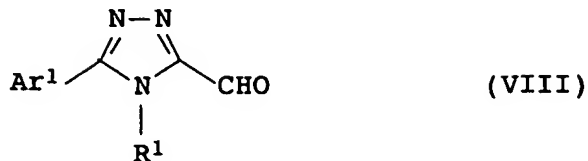
40



- worin Z^1 die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, umsetzt; oder

45

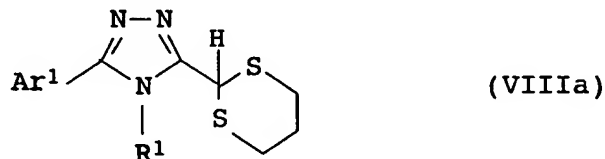
d) eine Verbindung der allgemeinen Formel (VIII)



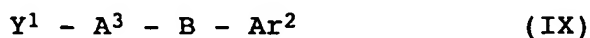
mit literaturbekannten Reagenzien, wie z. B. 1,3-Propandithiol, KCN/Wasser, TMSCN oder KCN/Morpholin, wie z. B. beschrieben in

Albright *Tetrahedron*, 1983, 39, 3207 oder
 D. Seebach *Synthesis* 1969, 17 und 1979, 19 oder
 H. Stetter *Angew. Chem. Int. Ed.* 1976, 15, 639 oder
 15 van Niel et al. *Tetrahedron* 1989, 45, 7643
 Martin et al. *Synthesis* 1979, 633,

zu den Produkten (VIIIa) (exemplarisch mit 1,3-Propandithiol)

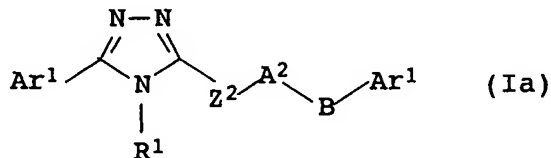


25 umpolt und anschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)



30 wobei Y^1 die oben angegebene Bedeutung besitzt und A^3 für C_3 - C_9 -Alkylen steht, das eine Gruppe Z enthalten kann, kettenverlängert, wobei man nach Entschützen oder Reduktion

Verbindungen der Formel (Ia)



40 worin Z^2 für CO oder eine Methylengruppe steht und Z^2 und A^2 zusammen 4 bis 10 C-Atome aufweisen, erhält, oder

e) eine Verbindung der allgemeinen Formel (VIII) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel X

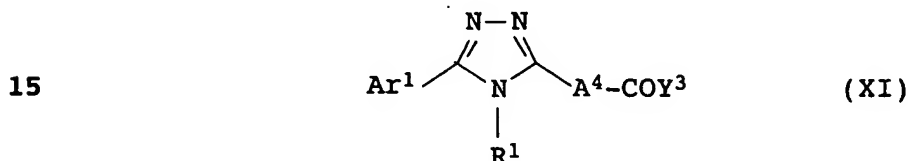
45



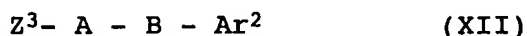
(X)

- 5 worin Y^2 für ein Phosphoran oder einen Phosphonsäureester steht, analog nach üblichen Methoden, wie zum Beispiel beschrieben in Houben Weyl "Handbuch der Organischen Chemie" 4. Auflage, Thieme Verlag Stuttgart, Band V/1b S.383 ff oder Bd V/1c S.575 ff, umgesetzt.

Das Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A die Gruppe COO oder CONR² umfasst, besteht darin, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel (XI)



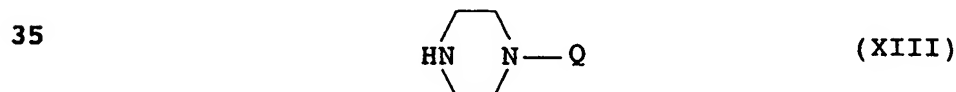
20 worin Y^3 für OH, OC₁-C₄, Cl oder zusammen mit CO für eine aktive Carboxylgruppe, und A⁴ für C₀-C₉-Alkylen steht, mit einer Verbindung der Formel (XII)



25 worin Z^3 für OH und NHR² steht, umgesetzt.

Die Verbindungen der Formel (III) sind Ausgangsverbindungen zur Herstellung von Verbindungen der Formeln (V), (VII) und (XII) und werden hergestellt durch Standardmethoden, wie z. B. beschrieben in J.A. Kiristy et al., *J. Med. Chem.* 1978, 21, 1303 oder C.B. Pollard, *J. Am. Chem. Soc.* 1934, 56, 2199, oder indem man

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel (XIII)



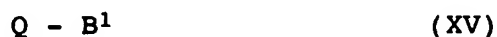
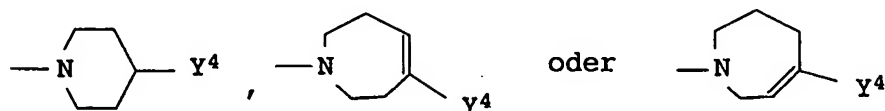
40 worin Q für H oder eine übliche Aminoschutzgruppe steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (XIV)



worin Y^4 für $B(OH)_2$, $-SnR_3$ (R_3 = Butyl oder Phenyl), Trifluormethansulfonyloxy steht oder die für Y^1 angegebenen Bedeutungen besitzt und R für C_1 - C_4 -Alkyl steht, in bekannter Weise umgesetzt; oder

5

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel (XV)

10 worin B^1 für

15

steht, Q für H oder eine übliche Aminoschutzgruppe, z. B. Butyloxycarbonyl, Benzyl oder Methyl, steht und Y^4 für eine Abgangsgruppe, z. B. OTf, $SnBu_3$, $B(OH)_2$ oder Halogen, steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (XIVa)

20



25

worin Y^5 für Borderivate, wie z. B. $B(OH)_2$ oder eine metallhaltige Abgangsgruppe, z. B. SnR_3 (R_3 = Butyl oder Phenyl) oder Zinkhalogenid steht, wenn Y^4 für Halogen oder Trifluormethylsulfonyloxy steht oder Y^5 für Halogen oder Trifluormethylsulfonyloxy steht, wenn Y^4 für Borderivate, wie z. B. $B(OH)_2$ oder eine metallhaltige Abgangsgruppe, z. B. SnR_3 oder Zinkhalogenide, steht, nach bekannten Verfahren umgesetzt, wie beschrieben in

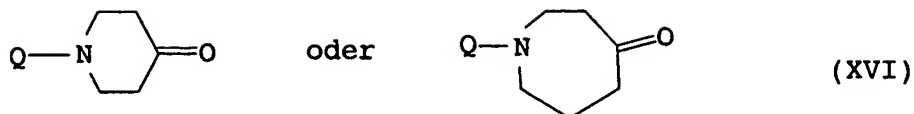
30

S. Buchwald et al. *Angew. Chem.* **1995**, 107, 1456 oder J.F. Hartwig et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7217 oder S. Buchwald *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1264 oder F. Kerrigan et al., *Tetrah. Lett.* **1998**, 39, 2219 und dort zitierte Literatur oder J.K. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 504 oder J.K. Stille et al., *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3014. M. Pereyre et al. "Tin in Organic Synthesis", Butterworth **1987**; oder

40

c) eine Verbindung der allgemeinen Formel (XVI)

45



5

worin Q die oben angegebene Bedeutung besitzt, mit einer Verbindung $M-Ar^2$, worin M für ein Metall wie z. B. Li, MgY^6 , und Y^6 für Br, Cl, I steht, umgesetzt. $M-Ar^2$ kann nach literaturbekannten Methoden aus Verbindungen der Formel (XIV) erhalten werden, oder

10

d) eine Verbindung der allgemeinen Formel (XVII)



15

worin B^2 für

20



25

steht und Q die oben angegebene Bedeutung besitzt, durch Reduktion, z. B. Hydrierung, von Verbindungen der allgemeinen Formel $Q-B^3-Ar^2$ (IIIa), worin B^3 für einen der oben genannten ungesättigten Reste B steht, in literaturbekannter Weise herstellt.

Verbindungen des Typs B sind entweder bekannt oder sie können analog zu bekannten Verfahren hergestellt werden, wie z. B. 1,4-Diazacycloalkane: L. Borjeson et al., Acta Chem. Scand. 1991, 45, 621; Majahrzahl et al Acta Pol. Pharm., 1975, 32, 145, 1-Azacycloheptanone: A. Yokoo et al., Bull Chem. Soc. Jpn. 1956, 29, 631 und WO 97/25324.

35

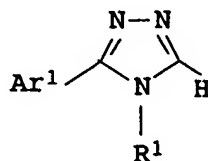
In obigen Formeln besitzen Ar^1 , R^1 , A, B, Z und Ar^2 die oben angegebenen Bedeutungen.

Verbindungen des Typs Ar^1 -Triazol, Ar^2 , Ar^1 sind entweder bekannt oder können nach bekannten Verfahren hergestellt werden wie z.B. beschrieben in S. Kubota et al. Chem. Pharm. Bull 1975, 23, 955 oder A.R. Katritzky, C.W. Rees(ed.) "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", Pergamon Press, oder "The Chemistry of Heterocyclic Compounds" J. Wiley & Sons Inc. NY und der dort zitierten Literatur.

45

Die Verbindungen der Formel VIII sind neu und ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Verbindungen des Typs (VIII) und (XI), wobei A für C₀-Alkylen steht, können durch Metallierung der 3-Aryl-5-H-1,2,4(4H)-Triazole



10

und analog den bei T. Kauffman et al. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1972, 11, 846 oder von A.R. Katritzky, C.W. Rees(ed.) "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", Pergamon Press Vol 5, p 753 beschriebenen Methoden hergestellt werden.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen und der Ausgangsmaterialien und der Zwischenprodukte kann auch analog zu den in den eingangs genannten Patentpublikationen beschriebenen Methoden erfolgen.

Die oben beschriebenen Umsetzungen erfolgen im allgemeinen in einem Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels. Brauchbare Lösungsmittel sind beispielsweise Ester, wie Ethylacetat, Ether, wie Diethylether oder Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Dimethoxyethan, Toluol, Xylol, Ketone, wie Aceton oder Methylethylketon, oder Alkohole, wie Ethanol oder Butanol.

Gewünschtenfalls arbeitet man in Gegenwart eines säurebindenden Mittels. Geeignete säurebindende Mittel sind anorganische Basen, wie Natrium- oder Kaliumcarbonat, Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat, Natriumethylat, Natriumhydrid oder metallorganische Verbindungen, wie Butyllithium- oder Alkylmagnesium-Verbindungen, oder organische Basen, wie Triethylamin oder Pyridin. Letztere können gleichzeitig als Lösungsmittel dienen.

Die Umsetzungen erfolgen gegebenenfalls unter Verwendung eines Katalysators, wie z.B. Übergangsmetalle und deren Komplexe, z.B. Pd(PPh₃)₄, Pd(OAc)₂ oder Pd(P(oTol)₃)₄, oder eines Phasen-Transfer-Katalysators, z.B. Tetrabutylammoniumchlorid oder Tetrapropylammoniumbromid.

45

Die Isolierung des Rohprodukts erfolgt in üblicher Weise, beispielsweise durch Filtration, Abdestillieren des Lösungsmittels oder Extraktion aus dem Reaktionsgemisch etc. Die Reinigung der erhaltenen Verbindungen kann in üblicher Weise erfolgen, beispielsweise durch Umkristallisieren aus einem Lösungsmittel, Chromatographie oder Überführen in eine Säureadditionsverbindung.

Die Säureadditionssalze werden in üblicher Weise durch Mischen der freien Base mit der entsprechenden Säure, gegebenenfalls in Lösung in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise einem niedrigen Alkohol, wie Methanol, Ethanol oder Propanol, einem Ether, wie Methyl-t-butylether, einem Keton, wie Aceton oder Methylethylketon oder einem Ester, wie Essigsäureethylester, hergestellt.

15

Zur Behandlung der oben erwähnten Erkrankungen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in üblicher Weise oral oder parenteral (subkutan, intravenös, intramuskulär, intraperitoneal) verabreicht. Die Applikation kann auch mit Dämpfen oder Sprays durch den Nasen-Rachen-Raum erfolgen.

Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis etwa 10 bis 1000 mg pro Patient und Tag bei oraler Gabe und etwa 1 bis 500 mg pro Patient und Tag bei parenteraler Gabe.

Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Mittel, die die erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten. Diese Mittel liegen in den üblichen galenischen Applikationsformen in fester oder flüssiger Form vor, beispielsweise als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Suppositorien, Lösungen oder Sprays. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln, wie Tablettenbindemitteln, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tabletzensprengmitteln, Fließregulierungsmitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al., Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978). Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 1 bis 99 Gew.-%.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung ohne sie zu begrenzen.

45

BEISPIEL 1

3-{3-[4-(2-t-Butyl-6-trifluormethyl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-propylmercapto}-4-methyl-5-phenyl-1,2,4-(4H)-triazol

A. Herstellung der Ausgangsverbindungen:

5

- A.1 2-t-Butyl-4-[4-(3-chlorpropyl)-piperazin-1-yl]-6-trifluormethylpyrimidin und 2,2-Dimethylpropanimidamid wurden in bekannter Weise mit Trifluoressigsäureethylester zu 2-(2,2-Dimethylethyl)-4-hydroxy-6-trifluormethylpyrimidin umgesetzt. Heterocyclic Compounds (John Wiley & Sons, 1994, Vol. 52, D.J. Brown (Hrsg.).

10

$C_9H_{11}F_3N_2O$ Fp. 187-188° C.

- 15 A.2 Nach Chlorierung mit Thionylchlorid wurde das Rohprodukt mit einem Überschuß an wasserfreiem Piperazin behandelt, wobei 2-t-Butyl-4-piperazin-1-yl-6-trifluormethylpyrimidin erhalten wurde.

20

$C_{13}H_{19}F_3N_4$ Fp. 78-80° C.

- A.3 Nach Alkylierung der erhaltenen Verbindung in Tetrahydrofuran mit 1-Brom-3-chlorpropan wurde 2-t-Butyl-4-[4-(2-chlorpropyl)-piperazin-1-yl]-6-trifluormethyl-pyrimidin erhalten.

25

$C_{16}H_{24}ClF_3N_4$ Fp. 83-84° C.

- 30 Die eingesetzten Triazole wurden, soweit nicht anders angegeben, nach der Methode von S. Kubota et al, Chem Pharm Bull. 1975,23,955 durch Umsetzung der entsprechenden Carbonsäurechloride mit Alkylthiosemicarbaziden in Pyridin und anschließender Zyklisierung in wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung bzw. Addition der entsprechenden Carbonsäurehydrazide mit Alkylisothiocyanaten in einem geeigneten Lösungsmittel, hergestellt.

35

- A.4 4-Methyl-3-mercapto-5-(thiophen-3-yl)-1,2,4-(4H)-triazol
Es wurde das Natriumsalz isoliert.

40

1H -NMR (DMSO- d_6): 3.7 (3H); 7.5 (m, 2H); 7.8 (m, 1H).
Smp: 146°C
 $C_7H_6N_3S_2Na$ (219)

45

- A.5 4-Methyl-3-mercapto-5-(2,5-dimethyl-furan-3-yl)-1,2,4-(4H)-triazol
 1H -NMR (DMSO- d_6): δ = 2.3 (s, 3H); 2.5 (s, 3H); 3.7 (s, 3H); 6.1 (s, 1H).

28710/30

- 5 A.6 4-Methyl-3-mercapto-5-(2,6-dichlor-phenyl)-1,2,4-(4H)-triazol
Es wurde das Natriumsalz isoliert.
1H-NMR (DMSO-d₆): δ = 3.7 (s, 3H); 7.4 (dd, 1H); 7.6 (d, 1H); 8.2 (d, 1H).
Smp: 220-225°C
- 10 A.7 4-Methyl-3-mercapto-5-(4-methylsulfony-phenyl)-1,2,4-(4H)-triazol
1H-NMR (DMSO-d₆): δ = 3.7 (s, 3H); 7.4 (dd, 1H); 7.6 (d, 1H); 8.2 (d, 1H).
Smp: 238-239°C
- 15 A.8 4-Methyl-3-mercapto-5-(3-brom-pyridyl-5)-1,2,4-(4H)-triazol
Es wurde das Natriumsalz isoliert.
1H-NMR (DMSO-d₆): δ = 3.7 (s, 3H); 8.2 (m, 1H); 8.9 (m, 2H).
- 20 A.9 4-Methyl-3-mercapto-5-(pyrrol-2-yl)-1,2,4-(4H)-triazol
1H-NMR (DMSO-d₆): δ = 3.7 (s, 3H); 6.2 (m, 1H); 6.8 (1, 2H); 7.0 (m, 1H); 11.8 (s, 1H); 14.0 (s, 1H).
Smp: 200-201°C
- 25 A.10 4-Methyl-3-mercapto-5-(3-benzthienyl) 1,2,4-(4H)-triazol
Es wurde das Natriumsalz isoliert.
1H-NMR (DMSO-d₆): 3.8 (s, 3H); 7.5 (m, 2H); 8.0 (m, 3H).
- 30 A.11 4-Methyl-3-mercapto-5-(4-methyl-thiazol-5-yl)-1,2,4-(4H)-triazol
1H-NMR (DMSO-d₆): 2.4 (s, 3H); 3.4 (s, 3H), 9.2 (s, 1H); 14.1 (s, 1H).
- 35 A.12 4-Methyl-3-mercapto-5-(6-chlor-biphenyl-2)-1,2,4-(4H)-triazol
1H-NMR (DMSO-d₆): 3.8 (s, 3H), 7.6 (m, 1H), 7.9 (m, 1H); 8.1 (m, 3H); 8.4 (s, 1H).
- 40 A.13 4-Methyl-3-mercapto-5-(2,4-dinitrophenyl)-1,2,4-(4H)-triazol
Smp: 250-251°C
MS: m/z = 281 [M⁺]
- 45 A.14 4-Methyl-3-mercapto-5-(4-CF₃-phenyl)-1,2,4-(4H)-triazol
MS: m/z = 259 [M⁺]

A.15 4-Propyl-3-mercapto-5-(2-methyloxazol-4-yl)-1,2,4-(4H)-triazol

Es wurde das Kaliumsalz isoliert.

- 5 Eine Lösung von 4,9 g (22,5 mmol) 2-Methyloxazol-4-carbonsäurehydrazid-bishydrochlorid (hergestellt durch Hydrazinolyse des entsprechenden Methylesters in methanolischer Lösung) in 60 ml Ethanol wurde nacheinander mit 6,22 g (95 mmol) Kaliumcarbonat und 2,4 ml (23 mmol) Propylisothiocyanat versetzt
10 und 4 h zum Sieden erhitzt.

Die entstandene Suspension wurde filtriert, eingeeengt und der Rückstand (6.5 g) säulenchromatographisch gereinigt. (Kieselgel, Methylenchlorid-Methanol 96:4)

- 15 Ausbeute: 2,3 g (39 % d. Th.)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.0 (t, 3H); 1.7 (m, 2H); 2.6 (s, 3H); 4.2 (sm, 2H); 8.1 (s, 1H); 12.6 (s, 1H).

20 A.16 4-Propyl-3-mercapto-5-(2-amino-thiazol-4-yl)-1,2,4-(4H)-triazol

Es wurde das Kaliumsalz isoliert.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.8 (t, 3H); 1.6 (m, 2H); 3.4 (s, 2H); 4.3 (m, 2H); 7.4 (s, 1H); 13.8.

25

A.17 4-Methyl-3-mercapto-5-(5-methylimidazol-4-yl)-1,2,4-(4H)-triazol

Es wurde das Kaliumsalz isoliert.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.3 (s, 3H); 3.4 (s, 3H); 7.5 (s, 1H).

30

A.18 4-Methyl-3-mercapto-5-(carboxamido)-1,2,4-(4H)-triazol

¹H-NMR (DMSO-d₆): 3.7 (s, 3H); 7.95 (s, 1H); 8.25 (s, 1H); 14.2 (s, 1H).

MS: m/z = 158 [M⁺]

35

A.19 4-Methyl-3-mercapto-5-(N-methylpyrrol-2-yl)-1,2,4-(4H)-triazol

- 40 10,2 g (45,1 mmol) 2-Trichloracetoxymethylpyrrol (dargestellt nach Rappoport et al., J. Org. Chem. 1972, 37, 3618) in DMF wurden mit 10,6 g (101,1 mmol) 4-Methyl-3-thiosemicarbazid und katalytischen Mengen Dimethylaminopyridin versetzt und 18 h bei 90 °C erhitzt. Bei Raumtemperatur gab man 77 ml Wasser zu, säuerte mit 10%iger HCl an, rührte 1 h bei 0 °C,
45 filtrierte vom Ungelösten ab und extrahierte die Mutterlauge mit Essigester. Die organischen Phasen wurden getrocknet, evaporiert und das erhaltene Rohprodukt mit 427 ml 1M Natri-

umhydrogencarbonat-Lösung zum Sieden erhitzt. Nach beendeter Reaktion filtrierte man vom Ungelösten ab, säuerte die Mutterlauge unter Kühlung mit konz. HCl an und isolierte den ausgefallenen Feststoff.

5 Ausbeute: 2,3 g (27% d.Th)

MS: m/z= 194 [M+]

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 3.6 (s,3H); 3.9 (s,3H); 6.2 (m,1H); 6.6 (m,1H); 7.1 (m,1H); 14.0 (1H).

10 B. Herstellung des Endproduktes:

576 mg (3 mmol) 4-Mercapto-3-methyl-5-phenyl-1,2,4-(4H)-triazol (hergestellt nach der Methode von S. Kubota u. M. Uda, Chem. Pharm. Bull. (1975), 23, 955-966 durch Umsetzung von
15 Benzoylchlorid mit N-Methylthiosemicarbazid und nachfolgender Cyclisierung) und 1,1 g (3 mmol) der vorstehend unter A.3 beschriebenen Chlorpropylverbindung wurden in 10 ml trockenem DMF zusammen mit 7,2 mg (3 mmol) Lithiumhydroxid 6 h unter
20 Rühren auf 100°C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde mit 50 ml Wasser versetzt und 3mal mit t-Butylmethylether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel) gereinigt. Die erhaltene reine Substanz (920 mg = 59 %) wurde anschließend mit etherischer Salzsäure in ihr Hydrochlorid
25 umgewandelt.

C₂₅H₃₃ClF₃N₇S (556)

Fp. 191-193°C.

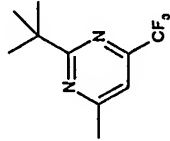
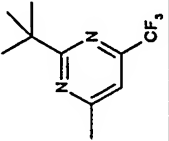
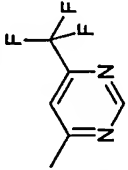
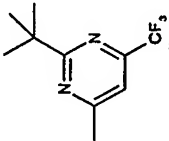
In analoger Weise wurden die folgenden in tabellarischer Form
30 aufgeführten Substanzen der allgemeinen Formel (I) erhalten.

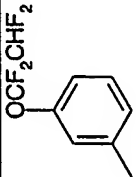
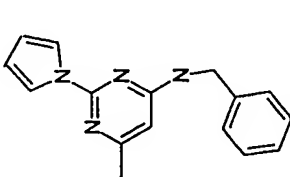
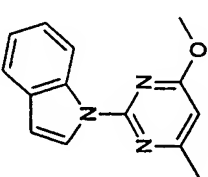
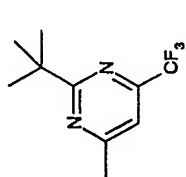
35

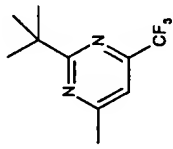
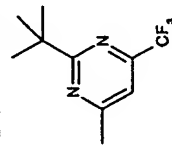
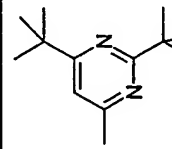
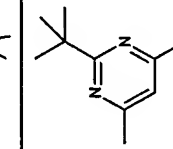
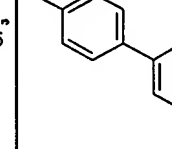
40

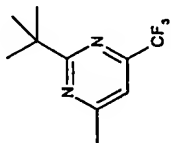
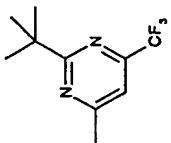
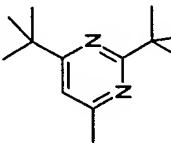
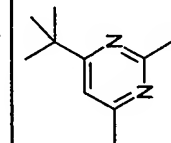
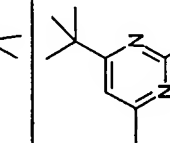
45

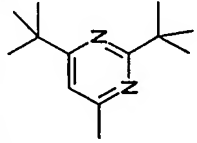
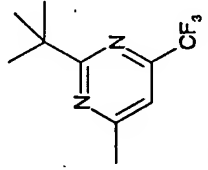
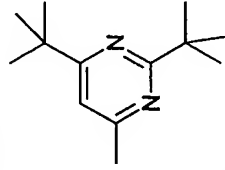
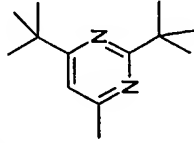
Tabelle 1

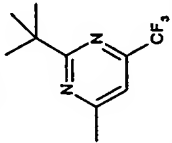
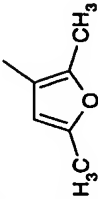
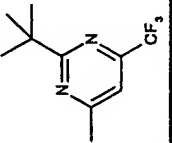
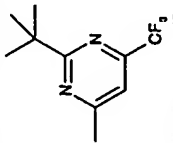
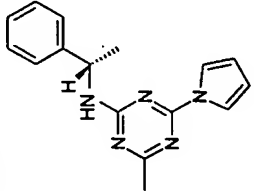
Bsp	Ar ¹	R ¹	A	B	Ar ²	Analytik
1	Phenyl	Me	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinyl		Hydrochlorid Fp: 191-193°C
2	2,4-Dime- thoxyphenyl-	Me	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinyl		Hydrochlorid Fp: 154-157°C
3	Phenyl	Me	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinyl		Fp: 91-93°C; 1H-NMR (DMSO-d ₆ ; ppm), 1.9 (q, 2H); 2.45 (m, 6H); 3.25 (t, 2H); 3.6 (s, 3H); 3.75 (m, 4H); 7.25 (s, 1H); 7.5 (m, 3H); 7.8 (m, 2H); 8.6 (s, 1H).
4	4-CN-Phenyl	Me	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinyl		Hydrochlorid Fp: 82°C

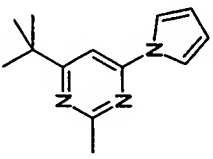
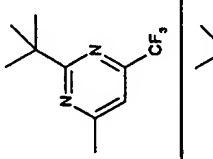
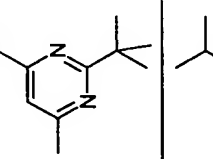
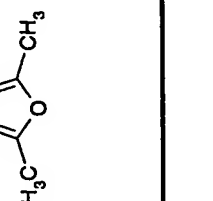
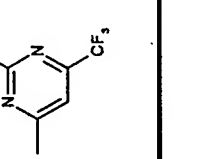
5	Phenyl	Me	-S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -	Piperazinyl		1H-NMR (CDCl ₃ ; ppm): 2.55 (t, 4H); 3.18 (s, 2H); 3.2 (t, 4H); 4.0 (s, 2H); 5.1 (s, 1H); 5.2 (s, 1H); 5.85 (t, 1H); 6.7 (m, 2H); 6.8 (d, 1H); 7.2 (d, 1H); 7.5 (m, 3H); 7.7 (m, 2H);
6	Phenyl	Me	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinyl		1H-NMR (CDCl ₃ ; ppm) 2.1 (m, 2H); 2.5 (m, 6H); 3.3 (t, 2H); 3.8 (m, 7H); 4.5 (d, 2H); 5.0 (t, 1H); 5.2 (s, 1H); 6.2 (m, 2H); 7.3-7.4 (m, 5H); 7.5 (m, 3H); 7.6-7.7 (m, 4H).
7	Phenyl	Me	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinyl		1H-NMR (CDCl ₃ ; ppm) 2.1 (m, 2H); 2.5 (m, 6H); 3.4 (t, 2H); 3.6 (s, 3H); 3.7 (m, 4H); 4.1 (s, 3H); 5.7 (s, 1H); 6.6 (d, 1H); 7.3 (m, 2H); 7.5 (m, 3H); 7.7 (m, 3H); 8.2 (d, 1H); 8.7 (d, 1H).
8	2-Iodophenyl	Me	-S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -	Piperazinyl		1H-NMR (CDCl ₃ ; ppm) 1.3 (s, 9H); 2.6 (m, 4H); 3.1 (s, 2H); 3.3 (s, 3H); 3.7 (m, 6H); 4.9 (s, 1H); 5.1 (s, 1H); 6.6 (s, 1H); 7.2 (t, 1H); 7.4 (m, 1H); 7.6 (t, 1H); 8.0 (d, 1H).

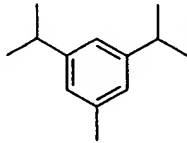
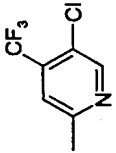
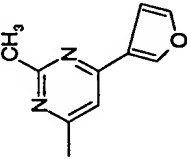
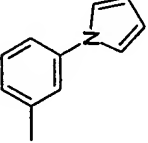
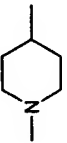
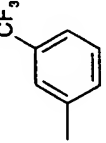
9	4-Me-Phenyl	Me	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinyl		1H-NMR (CDCl ₃ ; ppm) 1.3 (s, 9H); 2.0 (q, 2H); 2.5 (m, 6H); 3.3 (t, 2H); 3.6 (s, 3H); 3.7 (m, 4H); 6.6 (s, 1H); 7.3 (d, 2H); 7.6 (d, 2H);
10	3-I-Phenyl	Me	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinyl		1H-NMR (CDCl ₃ ; ppm) 1.3 (s, 9H); 2.0 (q, 2H); 2.4 (s, 3H); 2.6 (m, 6H); 3.4 (t, 2H); 3.6 (s, 3H); 3.8 (m, 4H); 6.6 (s, 1H); 7.2 (t, 1H); 7.6 (d, 1H); 7.85 (d, 1H); 8.0ss, 1H);.
11	2-Methoxy-phenyl	Me	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinyl		Fumarat Fp: 77-80°C
12	2-Methoxy-phenyl	Me	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinyl		Fumarat Fp: 87-90°C
13	Phenyl	Me	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinyl		1H-NMR (CDCl ₃ ; ppm) 1.4 (s, 9H); 2.1 (m, 2H); 2.6 (mbr, 6H); 3.4 (t, 2H); 3.6 (s, 3H); 3.7 (mbr, 4H); 6.7 (s, 1H); 7.1 (d, 2H); 7.5 (m, 3H); 7.6 (m, 2H); 8.0 (m, 2H);

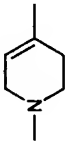
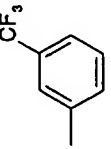
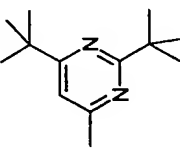
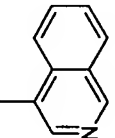
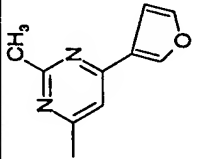
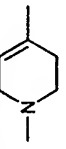
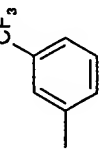
14	4-tert.-Butyl-phenyl	3-Me-thoxy-prop-1-yl	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinyl		Hydrochlorid Fp.:102°C
15	4-tert.-Butyl-phenyl	Me	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinyl		Hydrochlorid Fp: 155°C
16	2-I-Phenyl	Me	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinyl		¹ H-NMR (CDCl ₃ ; ppm) 1,3 (s,9H); 1,4 (s,9H); 2.1 (q, 2H); 2.6 (m, 6H); 3.4 (m, 5H); 3.7 (m, 4H); 6.3 (s, 1H); 7.2 (t, 1H); 7.4 (d, 1H); 7.5 (t, 1H); 7.9 (d, 1H).
17	4-Methylphe-nyl	Me	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinyl		Hydrochlorid Fp: 156-160°C
18	4-Biphenyl	Me	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinyl		Fp:164-165°C

19	3-I-Phenyl	Me	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinyl		Hydrochlorid Fp:164-167°C
20	Phenyl	Me	-O-(CH ₂) ₃ -	Piperazinyl		1H-NMR (CDCl ₃ ; ppm) 1.3 (s, 9H); 2.1 (m, 2H); 2.6-2.8 (m, 6H); 3.5 (s, 3H); 3.8 (mbr, 4H); 4.6 (t, 2H); 6.5 (s, 1H); 7.6 (m, 3H); 7.8 (m, 2H);
21	Phenyl	Me	-CH=CH-CH ₂ -CH ₂ -	Piperazinyl		Fp. 156-161°C 1H-NMR (CDCl ₃ ; ppm) 1.3 (s, 9H); 1.4 (s, 9H); 2.6 (m, 8H); 3.7 (m, 7H); 6.2 (s, 1H); 6.4 (d, 1H); 7.0 (td, 1H); 7.5 (m, 3H); 7.7 (m, 2H).
22	Phenyl	Me	-(CH ₂) ₄ -	Piperazinyl		Fp.:144-145°C

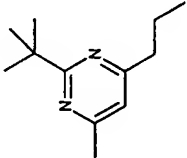
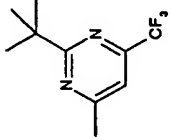
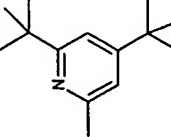
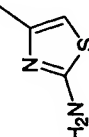
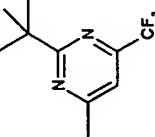
23	Phenyl	Me	-(CH ₂) ₄ -	Piperazinyl		¹ H-NMR (CDCl ₃ ; ppm) 1.3 (s, 9H); 1.7 (m, 2H); 1.9 (q, 2H); 2.4 (t, 2H); 2.5 (t, 4H); 2.8 (t, 2H); 3.6 (s, 3H); 3.75 (m, 4H); 6.6 (s, 1H); 7.4 (m, 3H); 7.6 (m, 2H);.
24		Me	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinyl		Hydrochlorid Fp.: 190-192°C
25	Pyrazinylphenyl	Me	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinyl		Hydrochlorid FP.: 164°C
26	Phenyl	Me	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinyl		¹ H-NMR (CDCl ₃ ; ppm) 1.5 (d, 3H); 2.0 (m, 2H); 2.4-2.6 (m, 6H); 3.3 (t, 2H); 3.6 (m, 7H); 5.0-5.2 (m, 2H); 5.8 (s, 1H); 6.3 (m, 2H); 7.2-7.4 (m, 8H); 7.5 (m, 3H); 7.6 (m, 2H);

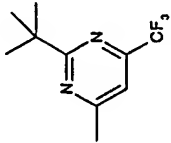
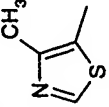
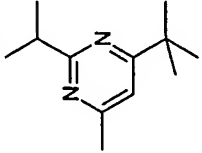
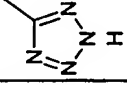
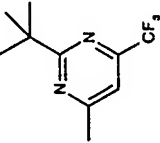
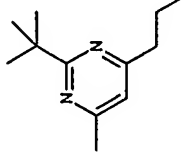
27	Phenyl	Me	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinyl		¹ H-NMR (CDCl ₃) 1.3 (s, 9H); 2.1 (m, 2H); 2.5 (m, 6H); 3.4 (t, 2H); 3.6 (s, 3H); 3.9 (t, 4H); 6.3 (m, 2H); 6.5 (s, 1H); 7.5 (m, 5H); 7.6 (m, 2H).
28	3-Thienyl	Me	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinyl		¹ H-NMR (CDCl ₃ ; ppm) 1.3 (s, 9H); 2.0 (q, 2H); 2.5 (m, 6H); 3.3 (t, 2H); 3.7 (s, 3H); 3.75 (m, 4H); 6.5 (s, 1H); 7.5 (m, 2H); 7.8 (m, 1H);.
29	3-Thienyl	Me	-S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -	Piperazinyl		¹ H-NMR (CDCl ₃ ; ppm) 1.3 (s, 9H); 1.4 (s, 9H); 2.6 (m, 4H); 3.1 (s, 2H); 3.3 (s, 3H); 3.7 (m, 6H); 4.9 (s, 1H); 5.1 (s, 1H); 6.3 (s, 1H); 7.5 (m, 2H); 7.75 (m, 1H);
30		Me	-S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -	Piperazinyl		¹ H-NMR (CDCl ₃) 1.2 (s, 6H); 2.2 (s, 3H); 2.4 (s, 3H); 2.6 (m, 4H); 2.9 (m, 1H); 3.2 (m, 2H); 3.5 (br, 5H); 3.7 (m, 4H); 3.9 (s, 3H); 5.0 (s, 1H); 5.15 (s, 1H); 6.0 (s, 1H); 6.5 (s, 1H).


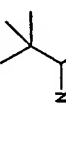
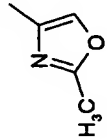
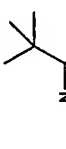
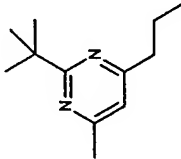
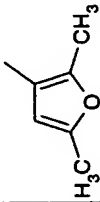
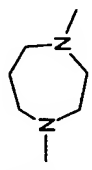
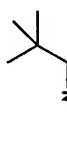
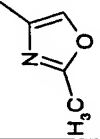
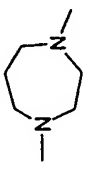
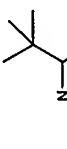
31	Phenyl	Me	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinylyl		Fumarat Fp.: 146°C
34	4-Methylphenyl	cProp	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinylyl		¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.0 (m, 4H); 2.0 (q, 2H); 2.4 (s, 3H); 2.5 (m, 6H); 2.8 (m, 1H); 3.7 (mbr, 6H); 6.6 (s, 1H); 6.7 (s, 1H) 7.3 (d, 2H); 7.6 (d, 2H).
32	Phenyl	Me	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinylyl		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Fumarat: 2.0 (m, 2H); 2.3 (s, 3H); 2.7 (m, 4H); 2.8 (m, 2H); 3.2 (t, 2H); 3.6 (s, 3H); 3.7 (m, 4H); 6.6 (s, 1H); 6.7 (m, 1H); 7.15 (d, 1H); 7.5 (m, 3H); 7.7 (m, 2H); 7.9 (m, 1H).
33	Phenyl	Me	-S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -	Piperazinylyl		¹ H-NMR (CDCl ₃): 2.5 (m, 4H); 3.1 (s, 2H); 3.3 (m, 4H); 3.7 (s, 2H); 5.1 (s, 1H); 5.2 (s, 1H); 6.3 (m, 2H); 6.7-6.9 (m, 3H); 7.1 (m, 2H); 7.4-7.7 (m, 6H).
35	Phenyl	iProp	-S(CH ₂) ₃ -			¹ H-NMR (DMSO-d ₆) 1.5-2.0 (m, 13H); 2.5 (m, 4H), 2.7 (m, 2H); 3.4 (m, 2H); 3.9 (m, 1H); 7.5-7.7 (m, 9H).

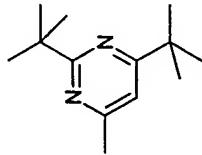
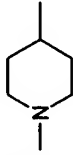
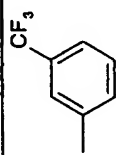
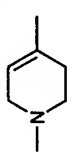
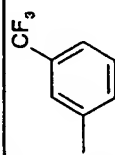
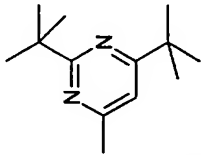
36	Phenyl	Me	-S(CH ₂) ₃ -			¹ H-NMR (CDCl ₃) 2.0 (q, 2H); 2.5-2.7 (m, 6H); 3.2 (m, 2H); 3.5 (t, 25H); 6-1 (m, 1H); 7.3 (m, 3H); 7.4-7.7 (m, 6H).
37	Phenyl	nProp	-CONH-(CH ₂) ₄ -	Piperazinyll		¹ H-NMR (CDCl ₃) 1.0 (t, 3H); 1.3 (s, 9H); 1.4 (s, 9H); 1.6-1.8 (m, 6H); 2.6 (m, 2H); 2.7 (m, 6H); 3.6 (t, 2H); 3.8 (m, 4H); 6.3 (s, 1H); 7.5 (m, 3H); 7.7 (m, 2H).
38	Phenyl	Me	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinyll		¹ H-NMR (CDCl ₃) 2.05 (q, 2H); 2.6 (t, 2H); 2.7 (m, 4H); 3.2 (m, 4H); 3.4 (t, 2H); 3.6 (s, 3H); 7.4-7.7 (m, 7H); 7.9 (d, 1H); 8.1 (d, 1H); 8.2 8s, 1H); 9.0 (s, 1H).
39	N-methyl-2-pyrrolyl	Et	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinyll		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) 1.8-2.0 (m, 5H); 2.4 (s, 3H); 2.5-2.7 (m, 6H); 3.3 (m, 2H); 3.7-3.8 (m, 7H); 4.0 (m, 2H); 6.2 (s, 1H); 6.4 (m, 1H); 6.6 (m, 3H); 6.9 (m, 2H); 7.2 (s, 1H); 7.9 (s, 1H);
40	3,4-Dichlorophenyl-	Me	-S(CH ₂) ₃ -			MS: m/z=473[M ⁺]

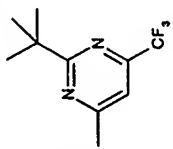
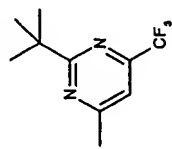
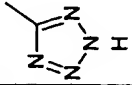
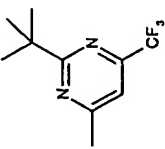
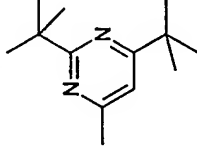
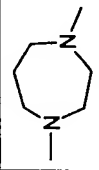
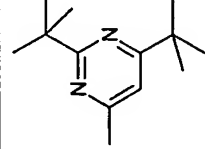
41		Me	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinyl		Fp. 154°C
42		Propyl	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinyl-		¹ H-NMR (CDCl ₃) 0.9 (t,3H); 1.3 (s,9H); 1.7 (m,2H); 1.9 (m,2H); 2.3 (s,3H); 2.5 (m,6H); 3.3 (m,2H); 3.7 (m,1H); 3.8 (m,4H); 4.3 (t,2H); 6.7 (s,1H); 7.6 (s,1H).
43	Phenyl	Me	-S(CH ₂) ₈ -	Piperazinyl-		Hydrochlorid Fp. 146°C
44	Phenyl	Me	-S(CH ₂) ₆ -	Piperazinyl-		Hydrochlorid Fp. 253°C
45	3-Bromopyridin-5-yl	Me	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinyl		¹ H-NMR (CDCl ₃) 1.3 (s,9H); 2.1 (m,2H); 2.6 (m,6H); 3.3 (m,3H); 3.7 (s,1H); 3.8 (m,4H); 6.6 (s,1H); 8.2 (s,1H); 8.9 (m,2H).

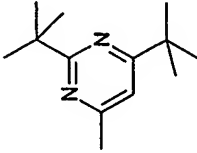
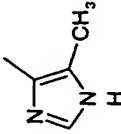

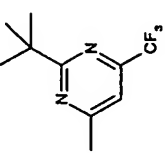
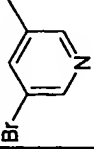

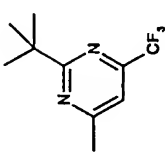
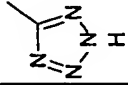

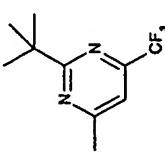
46	3-Thienyl	Me	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinyl		¹ H-NMR (CDCl ₃) 1.0 (t,3H); 1.3 (s,9H); 1.7 (m,2H); 1.9 (m,2H); 2.6 (m,8H); 3.4 (t,2H); 3.7 (m,7H); 6.2 (s,1H); 7.5 (m,2H); 7.7 (s,1H).
47	4-tert.-Butyl-Phenyl	Me	-S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH ₂ -	Piperazinyl		¹ H-NMR (CDCl ₃) 1.4 (2s,18H); 1.9 (s,3H); 2.5 (t,4H); 3.0 (d,2H); 3.7 (m,7H); 3.9 (s,2H); 5.5 (t,1H); 6.5 (s,1H); 7.5 (d,2H); 7.6 (d,2H);
48	Phenyl	Propyl	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinyl		¹ H-NMR (CDCl ₃) 1.3 (s,9H); 1.4 (s,9H); 2.0 (m,2H); 2.6 (m,6H); 3.3 (t,3H); 3.6 (m,7H); 6.4 (s,1H); 6.7 (s,1H); 7.4 (m,3H); 7.7 (m,2H);
49		Propyl	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinyl		¹ H-NMR (CDCl ₃) 0.9 (t,3H); 1.3 (s,9H); 1.7 (m,2H); 2.0 (q,2H); 2.5 (m,6H); 3.3 (t,3H); 3.7 (mbr,2H); 4.3 (t,2H); 6.2 (s,1H); 8.9 (s,1H);

50	2-Benzthienyl	Me	-S(CH ₂) ₃ -	PiperazinyI		Fp. 143°C
51		Me	-S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -	PiperazinyI		¹ H-NMR (CDCl ₃) 1.2 (d,6H); 1.4 (s,9H); 2.5 (m,7H); 2.9-3.0 (m,3H); 3.5 (s,3H); 3.8 (s,2H); 5.0 (s,1H); 5.2 (s,1H); 6.2 (s,1H); 8.9 (s,1H).
52		Me	-S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -	PiperazinyI		Fp. 150°C
53	Phenyl	n-Pro- pyl	-CO-(CH ₂) ₃ -	PiperazinyI		Bishydrochlorid ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) 1.0 (t,3H); 1.5 (s,9H); 1.7 (m,2H); 2.2 (m,2H); 3.0 (t,2H); 3.3 (m,4H); 3.4 (m,2H); 3.7 (m,3H); 3.9 (m,4H); 4.5 (m,1H); 5.0 (m,1H); 7.2 (s,1H); 7.6 (m,3H); 7.8 (m,2H).

54		Me	-S(CH ₂) ₃ -	PiperazinyI		Hydrochlorid Fp. 150°C MS: m/z=641 [M ⁺]
55		Propyl	-S(CH ₂) ₃ -	PiperazinyI		¹ H-NMR (CDCl ₃) 0.9 (t,3H); 1.3 (s,9H); 1.7 (m,3H); 1.9 (q,2H); 2.6 (m,9H); 3.3 (t,2H); 3.7 (m,4H); 4.3 (t,2H); 6.6 (s,1H); 8.2 (s,1H).
56	2-Pyrrolyl	Me	-S(CH ₂) ₃ -	PiperazinyI		¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.0 (t, 3H); 1.3 (s, 9H); 1.7 (m,2H); 2.0 (m,3H); 2.5 (m,8H); 3.3 (t, 2H); 3.6 (t,4H); 3.8 (s,3H); 6.2 (s,1H); 6.3 (m,1H); 6.6 (m,1H); 7.1 (m,1H).
57		Me	-S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -			Hydrochlorid Fp. 116°C
58		Propyl	-S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -			Hydrochlorid Fp. 76°C (Zers.) MS: m/z=525 [M ⁺]

59	4-Ethynylphenyl	Me	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinyl		MS: m/z=532 [M ⁺]
60	3-Thienyl	Me	-(CH ₂) ₄ -			¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.7-1.9 (m, 4H); 2.5-2.7 (m, 6H); 2.9 (t, 2H); 3.2 (m, 2H); 3.7 (s, 3H); 7.3-7.5 (m, 6H); 7.8 (m, 1H). MS: m/z= 395 [M ⁺]
61	3-Thienyl	Me	-(CH ₂) ₄ -			¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.7-2.0 (m, 8H); 2.5 (m, 2H); 2.9 (t, 2H); 3.1-3.3 (m, 4H); 3.7 (s, 3H); 7.5 (m, 2H); 7.8 (m, 1H). MS: m/z= 393 [M ⁺]
62	3,4-Dichlorophenyl	Me	-(CH ₂) ₄ -	Piperazinyl		¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.3 (s, 9H); 1.4 (s, 9H); 1.7 (m, 2H); 1.9 (m, 2H); 2.5 (m, 6H); 2.9 (t, 2H); 3.6-3.8 (m, 7H); 6.2 (s, 1H); 7.4 (dd 1H); 7.6 (d, 1H); 8.2 (d, 1H).

63	N-Methyl-2-pyrrolyl	Et	-(CH ₂) ₄ -	Piperazinylyl		¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.3 (s,9H); 1.7-2.0 (m,6H); 2.5 (m,6H); 2.9 (t,2H); 3.7-4.1 (9H); 6.2 (s,1H); 6.4 (m,1H); 6.6 (s,1H); 6.8 (m,1H).
64	3-Bromopyridin-5-yl	cProp	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinylyl		¹ H-NMR (CDCl ₃) 1.0 (m,4H); 1.3 (s,9H); 2.1 (m,2H); 2.8 (m,1H); 3.6 (m,6H); 3.3 (m,3H); 3.8 (m,4H); 6.6 (s,1H); 8.2 (s,1H); 8.9 (m,2H).
65		Me	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinylyl		Fp. 133°C
66	4-CF ₃ -Phenyl	Me	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinylyl		MS: m/z= 576 [M ⁺]
67	Pyrazinylyl	Me	-S(CH ₂) ₃ -			Hydrochlorid Fp. 131°C MS: m/z= 524 [M ⁺]

68	2,4-Dinitro-phenyl	Me	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinyl		¹ H-NMR (CDCl ₃) 1.3 (s,9H); 1.4 (s,9H); 2.0 (m,2H); 2.6 (m,6H); 3.3 (t,3H); 3.8 (mbr,7H); 6.2 (s,1H); 7.8 (d1H); 8.6 (dd,1H); 9.1 (d,1H).
69		Me	-S(CH ₂) ₃ -			¹ H-NMR (CDCl ₃) 1.3 (s,9H); 1.9 (m,4H); 2.3 (s,3H); 2.6 (m,4H); 2.8 (m,2H); 3.3 (t,2H); 3.5 (mbr,2H); 3.8 (s,3H); 3.9-4.1 (m,2H); 6.6 (s,1H); 7.6(s, 1H); 12.8 (br,1H).
70		Me	-S(CH ₂) ₃ -			¹ H-NMR (CDCl ₃) 1.3 (s,9H); 2.0 (m,4H); 2.3 (s,3H); 2.6 (m,4H); 2.8 (m,2H); 3.3 (t,2H); 3.6 (m,2H); 3.7 (s,3H); 4.1 (m,2H); 6.6 (s,1H); 8.2 (m, 1H); 8.8 (m,2H).
71		Me	-S(CH ₂) ₃ -			¹ H-NMR (CDCl ₃) 1.3 (s,9H); 1.8-2.1 (m, 4H), 2.6-2.9 (m,6H); 3.1 (m,2H); 3.6 (mbr,2H); 3.8-4.1 (m,5H); 6.6 (s, 1H).

c = cyclo, 2. B. cProp = Cyclopropyl

Die Verbindungen der Beispiele 20 - 25 und 65 wurden dabei in folgender Weise erhalten.

5 BEISPIEL 20

3-{3-[4-(2-t-Butyl-6-trifluormethylpyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]propoxy}-4-methyl-5-phenyl-1,2,4-(4H)-triazol

- 10 855 mg (3mmol) 3-Iod-4-methyl-5-phenyl-1,2,4-(4H)-triazol (hergestellt durch Iodierung von 4-Methyl-5-phenyl-1,2,4-(4H)-triazol analog Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim (1975), 616-619, wurden mit 1,04 g (3 mmol) 2-t-Butyl-4-[4-(3-hydroxypropyl)-piperazin-1-yl]-6-trifluormethylpyrimidin (hergestellt analog Beispiel 1, A.3 durch Umsetzung des nach Beispiel 1, A.2 erhaltenen Produkts mit 3-Chlorpropanol) und Natriumhydrid in DMF 6 h bei 60°C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit Eiswasser versetzt und mehrfach mit Methyl-t-butylether extrahiert. Der nach Trocknung mit Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Rück-
- 20 stand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol). Ausbeute 140 mg (9 % d. Th.) Öl
- $C_{25}H_{32}F_3N_7O$ (503)

1H -NMR ($CDCl_3$):

- 25 1.3 (s, 9H); 2.1 (m, 2H); 2.6-2.8 (m, 6H); 3.5 (s, 3H); 3.8 (mbr, 4H); 4.6 (t, 2H); 6.5 (s, 1H); 7.6 (m, 3H); 7.8 (m, 2H);

BEISPIEL 21

- 30 3-{4-[4-(2,6-Di-t-butylpyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-but-1-enyl}-4-methyl-5-phenyl-1,2,4-(4H)-triazol

a. 3-Formyl-4-methyl-5-phenyl-1,2,4-(4H)-triazol

- 35 18,5 g (116 mmol) 4-Methyl-5-phenyl-1,2,4-(4H)-triazol wurden in 235 ml absolutem THF gelöst, auf -70 °C abgekühlt und 85 ml (139 mmol) einer 15%-igen Butyllithiumlösung in Hexan wurden im Verlauf von 15 min bei dieser Temperatur zuge-
- 40 tropft. Nach 45 min gab man innerhalb 5 min 72 ml (1,16 mmol) Ameisensäuremethylester zu, wobei die Temperatur auf -50 °C anstieg. Anschließend wurde noch 2 h bei -50 bis -70°C und 30 min bei -25 °C gerührt, sodann mit festem Ammoniumchlorid versetzt, dann Eiswasser zugefügt und 3mal mit Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Trocknen und Verdampfen des Lösungsmittels hinterblieben 22,8 g Rückstand, der mittels Flash-
- 45 chromatographie gereinigt wurde (Kieselgel, Essigsäureethylester/Methanol). Ausbeute: 10,9 g (46 % d. Th.)

$C_{10}H_9N_3O$ (187)

1H -NMR ($CDCl_3$):

3.9 (s, 3H); 7.6 (m, 3H); 7.7 (m, 2H); 10.2 (s, 1H).

5

- b. 3-[4-(2,6-Di-t-butyl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-propyl-triphenylphosphoniumchlorid

10 3,52 g (10 mmol) 1-Chlor-3-[4-(2,6-di-t-butylpyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-propan - hergestellt analog Beispiel 1, A.3 - wurden mit 1,8 g Natriumiodid (12 mmol) und 3,41 g (13 mmol) Triphenylphosphin in 75 ml Aceton gelöst und 24 h zum Sieden unter Rückfluß erhitzt.

15 Nach dem Abkühlen wurde der Niederschlag abgesaugt, das Filtrat im Vakuum eingedampft und der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, Methylenchlorid mit 3,5 % Methanol) gereinigt. Ausbeute: 6,25 g (88 % d. Th.)

$C_{37}H_{48}IN_4P$ (706).

20

1H -NMR ($CDCl_3$):

1.3 (s, 9H); 1.4 (s, 9H); 1.9 (m, 2H); 2.4 (m, 4H); 2.7 (m, 2H); 3.6 (m, 4H); 3.9 (mbr, 2H); 6.3 (s, 1H); 7.6-7.9 (m, 15H).

- 25 c. 5,88 g (8,3 mmol) des vorstehend unter b. hergestellten Phosphoniumsalzes wurden in 15 ml Ethylenglykoldimethylether gelöst, auf 0 °C abgekühlt, und es wurden 280 mg (9,2 mmol) Natriumhydrid zugesetzt und nach 15 min Rühren bei Raumtemperatur, 1,56 g des vorstehend unter a. beschriebenen Aldehyds, gelöst in 10 ml Ethylenglykoldimethylether, bei 0 °C zuge-
- 30 tropft.

35 Nach 1,5 h Rühren bei Raumtemperatur und weiteren 2 h bei 40 °C wurde mit Toluol und Wasser aufgearbeitet. Vom unlöslichen wurde abfiltriert. Aus der Toluolphase wurden nach Trocknen und Eindampfen 2,6 g Öl erhalten. Ausbeute: roh 65 % d. Th.

40 Zur Reinigung wurde das Produkt chromatographiert (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol).

$C_{29}H_{41}N_7$ (487).

1H -NMR ($CDCl_3$):

45 1.3 (s, 9H); 1.4 (s, 9H); 2.6 (m, 8H); 3.7 (m, 7H); 6.2 (s, 1H); 6.4 (d, 1H); 7.0 (td, 1H); 7.5 (m, 3H); 7.7 (m, 2H).

BEISPIEL 22

3-{4-[4-(2,6-Di-t-butylpyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-4-methyl-5-phenyl-1,2,4-(4H)-triazol

5

a. 2-[4-Methyl-5-phenyl-1,2,4-(4H)-triazol-3-yl]-1,3-dithian

6,12 g (32,6 mmol) des nach Beispiel 21 a. hergestellten Aldehyds wurden in 16 ml Chloroform gelöst, sodann wurden bei 10 0°C 16 ml Essigsäure, 3,28 ml (32,6 mmol) 1,3-Dimercaptopropan und 160 µl Bortrifluorid-Etherat zugegeben. Nach 2,5 h Erhitzen unter Rückfluß wurden nach und nach weitere 2,4 ml Dimercaptopropan und Bortrifluorid-Etherat zugesetzt und weitere 6 h erhitzt, bis vollständiger Umsatz des Aldehyds erreicht war.

Nach dem Abkühlen auf 0 °C wurde mit 10%-iger Natronlauge auf pH 9-10 eingestellt, 1 h bei 0 °C gerührt, sodann wurde 3mal mit Methylenchlorid extrahiert. Aus der getrockneten und eingedampften Lösungsmittelphase wurden 13,2 g eines gelben Öls erhalten, die säulenchromatographisch gereinigt wurden (Kieselgel, Essigsäureethylester). Ausbeute: 4,3 g (48 % d. Th.), farbloser Feststoff.

C₁₃H₁₅N₃S₂ (277).

25

¹H-NMR (CDCl₃):

2.1 (m, 2H); 2.9 (m, 2H); 3.3 (m, 2H); 3.7 (s, 3H); 5.3 (s, 1H); 7.5 (m, 3H); 7.7 (m, 2H).

30 b. 831 mg (3 mmol) des vorstehend beschriebenen Dithians wurden in 7,5 ml trockenem THF gelöst und bei -70 °C mit 2,2 ml (3,6 mmol) einer 15%-igen Lösung von Butyllithium in n-Hexan behandelt. Nach 60 min Rühren bei -70 °C bis -50 °C wurden 1,06 g (3 mmol) 1-Chlor-3-[4-(2,6-di-t-butylpyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-propan - hergestellt analog Beispiel 1, A.3 - gelöst in 5 ml THF zugetropft. Man erwärmte nun langsam auf Raumtemperatur und erwärmte noch 60 min auf 30 bis 50 °C, um vollständigen Umsatz zu erzielen. Zur Aufarbeitung wurde dem erkalteten Ansatz festes Ammoniumchlorid zugefügt. Der Ansatz wurde sodann auf Eis/Wasser gegeben und mehrfach mit Methylenchlorid und Methyl-t-butylether extrahiert. Nach Trocknen und Einengen hinterblieben 1,74 g (98 % d. Th.) des substituierten Dithians, das anschließend mit Raney-Nickel und Wasserstoff bei 40 °C im Verlauf von 12 h in Tetrahydrofuran hydriert wurde. Nach dem Abtrennen des Katalysators wurde der Rückstand chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol). Ausbeute: 700 mg (49 % d. Th.).

Farblose Festsubstanz, Fp. 144-145 °C.
 $C_{29}H_{43}N_7$ (489).

BEISPIEL 23

5

3-{4-[4-(2-t-Butyl-6-trifluormethylpyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-4-methyl-5-phenyl-1,2,4-(4H)-triazol-Hydrochlorid

- 10 Die Verbindung wurde analog Beispiel 22 unter Verwendung der Chlorverbindung aus Beispiel 1, A.3 dargestellt.

$C_{29}H_{34}F_3N_7$ (502)

1H -NMR ($CDCl_3$):

- 15 1.3 (s,9H); 1.7 (m,2H); 1.9 (q,2H); 2.4 (t,2H); 2.5 (t,4H); 2.8 (t,2H); 3.6 (s,3H); 3.75 (m,4H); 6.6 (s,1H); 7.4 (m,3H); 7.6 (m,2H).

BEISPIEL 24

20

3-{3-[4-(2-t-Butyl-6-trifluormethylpyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-propylmercapto}-5-(2,5-dimethylfuran-3-yl)-4-methyltriazol-Hydrochlorid

- 25 Durch Umsetzung von 2,5-Dimethylfuran-3-carbonsäurechlorid mit N-Methylthiosemicarbazid und anschließender Cyclisierung nach der Methode von Kubota und Uda, Chem. Pharm. Bull. (1975), 23, 955-966, wurde 2,5-Dimethylfuran-3-yl-3-mercapto-4-methyl-1,2,4-(4H)-triazol erhalten.

- 30 $C_9H_{11}N_3OS$ (209).

1H -NMR ($CDCl_3$):

2.2 (s,3H); 2.3 (s,3H); 3.5 (s,3H); 6.5 (1H).

- 35 Durch Umsetzung analog Beispiel 1B wurde die oben genannte Verbindung erhalten. Fp. 190-192 °C

$C_{25}H_{34}F_3N_7OS \cdot HCl$ (574)

BEISPIEL 25

40

3-{3-[4-2-t-Butyl-6-trifluormethylpyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-propylmercapto}-5-(pyrazin-2-yl)-4-methyltriazol-Hydrochlorid

45

Durch Umsetzung von Pyrazin-2-carbonsäurechlorid analog der Methode von Kubota und Uda in Beispiel 24 wurde 3-Mercapto-4-methyl-5-pyrazin-2-yl-1,2,4-(4H)-triazol erhalten.

- 5 Die oben genannte Verbindung wurde ebenfalls analog Beispiel 1B hergestellt. Fp. 164-169 °C.

$C_{23}H_{31}F_3N_9$ (522).

BEISPIEL 65

10

3-(3-(4-(2-t-Butyl-6-trifluormethylpyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)propylmercapto-4-methyl-5-(1H)-tetrazolyl-5)-1,2,4(4H)-triazol.

- 15 a) 3-(3-(4-(2-t-Butyl-6-trifluormethylpyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)propylmercapto-4-methyl-1,2,4(4H)-triazol-5-carbonsäureamid

- 20 950 mg (6,0 mmol) 5-Mercapto-4-methyl-1,2,4(4H)-triazol-3-carbonsäureamid wurden mit 2,2 g (6,0 mmol) der nach Beispiel 1.A3 hergestellten Chlorbase und 144 mg Lithiumhydroxid (6,0 mmol) in 17 ml DMF 3 h unter Rühren auf 100 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde mit 100 ml Wasser versetzt und mit Methyl-t-butylether extrahiert, die Lösungsmittelphase getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Methylenchlorid-Methanol 95:5).
- 25

Ausbeute: 1,65 g (57 % d.Th.)

FP 141-143 °C

- 30 $C_{20}H_{29}F_3N_8OS$ (MG 486)

- b) 3-(3-(4-(2-t-Butyl-6-trifluormethylpyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)propylmercapto-5-cyano-4-methyl-1,2,4(4H)-triazol.

- 35 1,15 g (24,0 mmol) der vorstehend beschriebenen Verbindung wurden in 20 ml Methylenchlorid und 2 ml (12,0 mmol) Dipropylethylamin gelöst, auf 0 °C abgekühlt und langsam mit 0,5 ml Trifluoracetanhydrid versetzt. Nach 3 h Rühren bei Raumtemperatur wurde zweimal mit Wasser, dann mit 20-prozentiger $NaHSO_4$ -Lösung, gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung und Kochsalz-Lösung gewaschen, die organische Phase getrocknet und eingedampft. Es hinterblieben 0,9 g Öl (81 % d.Th.). Eine Probe wurde mit etherischer Salzsäure in das Hydrochlorid überführt.
- 40

45

Fp 220 - 222 °C

$C_{20}H_{27}F_3N_8S$ (MG 468)

$C_{20}H_{28}ClF_3N_8S$ (MG 503,5)

- c) 5-(3-(4-(2-t-Butyl-6-trifluormethyl-pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)propylmercapto-4-methyl-3-((1H)-tetrazolyl-5)-
1,2,4(4H)-triazol.

Man löste 0,8 g (1,7 mmol) der vorstehend beschriebenen Substanz in 1 ml DMF, gab 122 mg (1,9 mmol) Natriumazid und 100 mg (1,9 mmol) Ammoniumchlorid zu und erwärmte 2 h unter Rühren auf 85 °C. Zur Aufarbeitung wurde mit wenig Wasser versetzt, die Lösung mit NaOH auf pH 7 eingestellt und mit Methylenchlorid extrahiert. Nach Trocknen und Einengen wurde ca. 1 g Rückstand erhalten, der säulenchromatographisch gereinigt wurde. (Kieselgel, Methylenchlorid-Methanol 8:2).

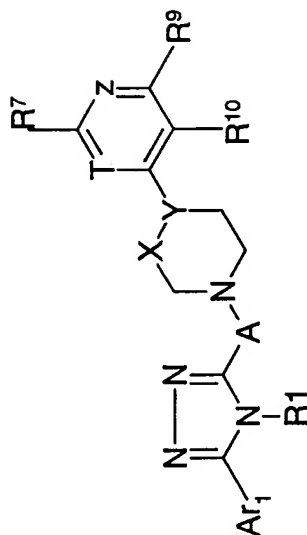
Ausbeute: 0,38 g (43% d. Th)

Fp. 133° (Zersetzung)

$C_{20}H_{28}F_3N_{11}S$ (MG 511)

In analoger Weise wurden die folgenden in den Tabellen 2 bis 9 aufgeführten Verbindungen erhalten:

Tabelle 2:

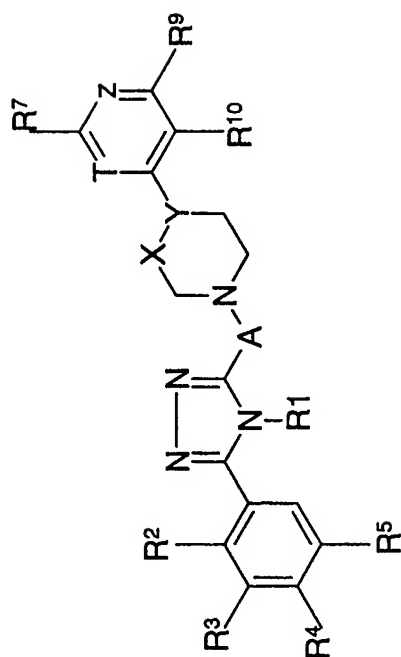


Ar ¹	R ¹	T	R ⁷	Z	R ⁹	R ¹⁰	X-Y	A
N-Me-2-Pyrrolyl	Et	N	tBut	N	4-MeOPh	H	CH ₂ -N	COO-(CH ₂) ₄ -
2-Me-4-Oxazolyl	But	N	tBut	N	H	OMe	CH ₂ -N	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
N-Me-2-Pyrrolyl	But	N	iProp	CH	tBut	H	CH ₂ -CH	S-(CH ₂) ₃ -
4-Imidazolyl	Me	N	tBut	CH	iProp	H	CH ₂ -N	S-(CH ₂) ₇ -
2,5-Di-methyl-furanyl-3-	cBut	N	Pyrrolyl	N	Me	H	CH=C	NH-(CH ₂) ₄
N-Me-2-Pyrrolyl	Me	N	tBut	N	tBut	H	CH ₂ -CH	S-(CH ₂) ₃ -
2-Pyrrolyl	Me	N	2,4 OMe-Ph	N	Cl	H	CH ₂ -N	O-(CH ₂) ₃ -
2-Pyrazinyl-	(CH ₂) ₄ -OMe	N	tBut	N	1-Pyrrolyl	H	CH ₂ -N	-(CH ₂) ₈ -
2-Methyl-pyridin-3-yl	CH ₂ Ph	CH	iProp	N	H	OMe	CH ₂ -N	-(CH ₂) ₄ -
2-Pyrazinyl-	cProp	CH	H	N	CH ₃	OMe	CH=C	O-(CH ₂) ₃ -
3-Br-Pyrimidin-5-yl	Et	N	Prop	N	cHex	H	CH=C	O-(CH ₂) ₄ -
Pyrimidin-3-yl	Et	N	tBut	N	nHex	H	CH ₂ -N	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
N-Propyl-tetrazolyl	CH ₂ Ph	N	iProp	N	H	OMe	CH ₂ -N	S-(CH ₂) ₄ -

2-Methyl-pyridin-3-yl	cProp	N	H	N	CH ₃	OMe	CH=C	O-(CH ₂) ₃ -
N-Ethyl-indol-3-yl	Me	N	H	N	iProp	OMe	CH ₂ -N	S-(CH ₂) ₃ -
Tetrazolyl-	Et	N	tBut	N	H	CH ₃	CH ₂ -N	-(CH ₂) ₄ -
6-Chlor-biphenyl-2	Me	CH	tBut	N	tBut	OMe	CH ₂ -N	CONH-(CH ₂) ₄ -
4-Methylthiazol	Me	N	4-OMePh	N	Me	Me	CH ₂ -N	S-(CH ₂) ₇ -
Tetrazonyl-	iProp	N	tBut	N	Ph	H	CH ₂ -N	CO-(CH ₂) ₃ -
N-Me-2-Pyrrolyl	Prop	N	Me	CH	Pyrrolyl	H	CH=C	CH ₂ -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
4-Imidazolyl	cProp	N	nPropyl	N	tBut	H	CH=C	NH-(CH ₂) ₃ -
2-Pyrrolyl	Me	N	4-OMePh	N	Me	Me	CH=C	S-(CH ₂) ₈ -
3-Thienyl	Me	CH	4-OMePh	N	Me	Me	CH ₂ -N	CH ₂ -CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
2-Me-4-Oxazolyl	Et	N	tBut	N	Pyrrolyl	H	CH ₂ -N	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
2-Me-4-Oxazolyl	cProp	N	tBut	CH	Me	H	CH ₂ -N	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
N-Propyl-tetrazolyl	Me	N	CF ₃	CH	Me	Butyl	CH=C	CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
3-Thienyl	cProp	N	CF ₃	N	Me	Butyl	CH=C	CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
N-Propyl-tetrazolyl	Me	N	CF ₃	N	H	H	CH ₂ -N	-(CH ₂) ₄ -
3-Thienyl	cBut	N	CHF ₂	CH	H	H	CH ₂ -N	-(CH ₂) ₄ -
2,5-Dimethyl-furanyl-3-	Me	N	Pyrrolyl	CH	Me	H	CH=C	NH-(CH ₂) ₄ -
Oxadiazol-2-yl	Prop	N	Me	N	Pyrrolyl	H	CH ₂ -N	-(CH ₂) ₄ -
N-Propyl-2-pyrrolyl	Prop	N	Me	N	Pyrrolyl	H	CH=C	CH ₂ -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
3-Benzthienyl	iProp	N	tBut	N	Ph	H	CH ₂ -N	CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
5-Methyl imidazol-4-yl	Me	N	2,4 OMe-Ph	CH	Cl	H	CH ₂ -N	O-(CH ₂) ₃ -
2-Aminothiazol-4yl	Prop	N	Cl	CH	iProp	H	CH ₂ -N	CH ₂ -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
N-Me-2-Pyrrolyl	iProp	CH	tBut	N	tBut	H	CH ₂ -CH	S-(CH ₂) ₃ -
N-Propyl-2-pyrrolyl	Prop	N	Me	CH	tBut	H	CH=C	CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
3-Benzthienyl	iProp	N	tBut	CH	H	Ne	CH ₂ -N	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
2-Pyrrolyl	Me	CH	iProp	N	Me	H	CH ₂ -CH	NH-(CH ₂) ₃ -
2-Phenyl-furan-3yl	cProp	N	CF ₃	CH	CH	CH	CH=C	S-(CH ₂) ₃
3-Br-Pyrimidin-5-yl	Me	CH	iProp	N	tBut	H	CH ₂ -N	CO-(CH ₂) ₇ -
2-Aminothiazol-4yl	Et	N	CH	Cl	CH	CH	CH ₂ -N	CONH-(CH ₂) ₄ -
6 Me-Benzindol-3-yl	Me	N	iProp	CH	Furanyl	H	CH ₂ -N	CH ₂ -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -

2,5-Dimethyl-furanyl-3-	cBut	CH	Pyrrolyl	N	Me	H	CH=C	NH-(CH ₂) ₄ -
Tetrazolyl-	iProp	N	tBut	CH	H	Cl	CH ₂ -N	CO-(CH ₂) ₈ -
4-Imidazolyl	(CH ₂) ₄ -OMe	CH	tBut	N	H	H	CH ₂ -N	-(CH ₂) ₈ -
Pyrimidin-3-yl	Et	CH	Pyrrolyl	N	cHex	H	CH=C	S-(CH ₂) ₄ -
4-Imidazolyl	Me	N	iProp	N	iProp	H	CH ₂ -N	S-(CH ₂) ₇ -
N-Propyl-tetrazolyl	Et	CH	tBut	N	nHex	H	CH ₂ -N	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -

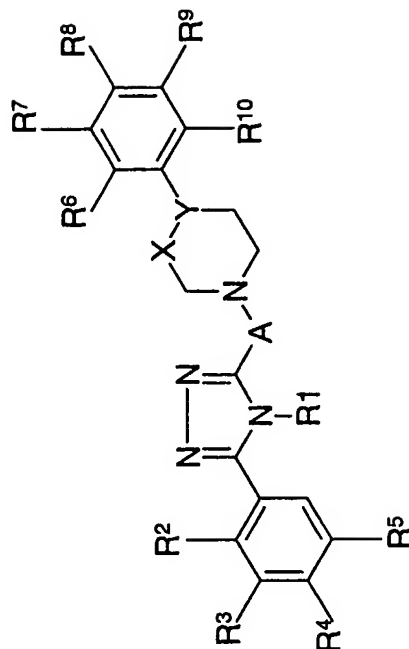
Tabelle 3:



R1	R2	R3	R4	R5	T	R7	Z	R9	R10	X-Y	A
Me	H	CN	H	CN	N	tBut	N	tBut	H	CH ₂ -CH	S-(CH ₂) ₃ -
Me	OMe	H	OMe	H	N	iProp	N	iProp	H	CH ₂ -N	S-(CH ₂) ₇ -
Me	H	H	MeSO ₂	H	N	H	N	CF ₂ Cl	H	CH ₂ -N	O-(CH ₂) ₃ -
Me	H	Me	CN	H	CH	tBut	N	tBut	H	CH ₂ -N	CONH-(CH ₂) ₄ -
cProp	H	Me	CN	H	N	nPropyl	N	tBut	H	CH=C	NH-(CH ₂) ₃ -
Me	OMe	H	tBut	H	N	4-OMePh	N	Me	Me	CH=C	S-(CH ₂) ₈ -
Me	H	H	H	Me	CH	4-OMePh	N	Me	Me	CH ₂ -N	S-(CH ₂) ₇ -
Et	H	H	H	H	N	Me	N	Pyrrolyl	H	CH ₂ -N	-(CH ₂) ₄ -
iProp	H	H	H	H	N	Pyrrolyl	N	Me	H	CH ₂ -N	CO-(CH ₂) ₈ -
Et	Me	H	Br	Br	CH	tBut	N	Pyrrolyl	H	CH ₂ -N	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
Et	H	H	4-MePh	H	N	tBut	N	2-Napht	H	CH ₂ -N	COO-(CH ₂) ₄ -
-(CH ₂) ₄ -OMe	H	Cl	Cl	H	N	tBut	N	1-Pyrrolyl	H	CH ₂ -N	-(CH ₂) ₈ -
Prop	Me	H	Br	H	CH	Me	N	Pyrrolyl	H	CH ₂ -N	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
Et	H	MeSO ₂	Me	MeSO ₂	N	Prop	N	cHex	H	CH=C	O-(CH ₂) ₄ -

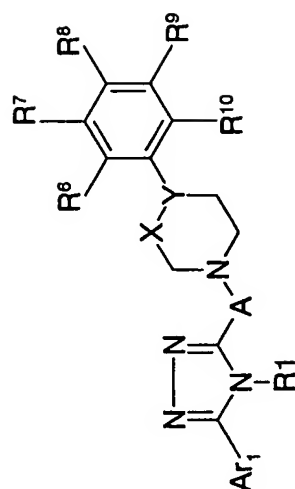
Et	Me	H	Br	H	N	tBut	N	nHex	H	CH ₂ -N	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
But	H	OMe	H	OMe	N	tBut	N	H	OMe	CH ₂ -N	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
CH ₂ Ph	I	OMe	H	H	N	iProp	N	H	OMe	CH ₂ -N	S-(CH ₂) ₄ -
cProp	H	Me	CN	H	N	nPropyl	CH	tBut	Me	CH=C	S-(CH ₂) ₇ -
cProp	F	H	F	H	N	H	N	CH ₃	OMe	CH=C	O-(CH ₂) ₃ -
Me	H	iProp	H	H	N	4-OMePh	N	Me	Me	CH ₂ -N	S-(CH ₂) ₇ -
Me	OMe	H	tBut	H	N	4-OMePh	N	Me	Me	CH ₂ -N	CH ₂ -CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
iProp	H	CN	CN	H	N	tBut	CH	H	Me	CH=C	S-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
Et	Me	H	Br	H	N	tBut	N	Pyrrolyl	H	CH ₂ -N	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
Me	H	OMe	H	Prop	N	iProp	N	Furanyl	H	CH ₂ -N	CH ₂ -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
Me	H	CN	H	H	N	tBut	CH	tBut	H	CH ₂ -CH	S-(CH ₂) ₃ -
Me	OMe	H	OMe	H	N	iProp	CH	iProp	H	CH ₂ -N	-(CH ₂) ₄ -
Me	H	H	MeSO ₂	H	N	H	C-Me	CF ₃	H	CH ₂ -N	CONH-(CH ₂) ₄
Me	H	iProp	H	H	N	Me	CH	Me	H	CH ₂ -N	S-(CH ₂) ₇ -
Prop	SO ₂ Me	H	H	H	N	4-OMePh	CH	Pyrrolyl	H	CH=C	CH ₂ -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
Me	OMe	H	SO ₂ Me	H	N	4-OMePh	CH	Me	Me	CH ₂ -N	CH ₂ -CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
Prop	SO ₂ Me	H	SO ₂ Me	H	N	Me	N	Pyrrolyl	H	CH=C	CH ₂ -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
iProp	OMe	Ph	H	H	N	tBut	N	Ph	H	CH ₂ -N	CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
H	H	Br	H	NH ₂	N	Cl	CH	tBut	H	CH ₂ -N	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
Prop	H	C≡CH	H	H	N	tBut	N	H	CH ₃	CH ₂ -N	CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
cProp	SO ₂ Me	H	SO ₂ Me	H	CH	Me	N	Pyrrolyl	H	CH=C	CH ₂ -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
iProp	OMe	Ph	H	H	CH	tBut	N	4-OMePh	H	CH ₂ -N	CH ₂ -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
Me	H	H	H	H	N	Me	N	H	But	CH=C	-(CH ₂) ₄ -
Prop	NO ₂	H	H	H	N	Me	N	Pyrrolyl	H	CH ₂ -N	-(CH ₂) ₈ -
iProp	H	iProp	H	Me	N	Me	N	Ph	H	CH ₂ -N	-(CH ₂) ₄ -
Me	OMe	H	tBut	Me	N	tBut	N	Me	H	CH ₂ -N	CO-(CH ₂) ₃ -
					CH	4-OMePh	N	Me	Me	CH ₂ -CH	CH ₂ -CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -

Tabelle 4:



R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	R10	X-Y	A
Me	OMe	H	tBut	H	H	tBut	H	tBut	H	CH ₂ -N	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
cProp	H	H	MeSO ₂	H	H	tBut	F	Ph	H	CH ₂ -N	O-(CH ₂) ₄ -
Me	H	iProp	H	H	H	tBut	H	1-Pyrrolyl	H	CH ₂ -N	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
Prop	SO ₂ Me	H	SO ₂ Me	H	H	nPropyl	H	tBut	H	CH=C	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
Me	H	Me	CN	H	H	CF ₃	H	tBut	H	CH ₂ -N	S-(CH ₂) ₄ -
Me	OMe	H	tBut	H	Me	Me	H	iProp	H	CH ₂ -N	S-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
Me	H	H	Cl	H	H	Me	H	p-OMe-Ph	H	CH ₂ -N	O-(CH ₂) ₃ -
cProp	H	Me	CN	H	OMe	tBut	CN	CF ₃	H	CH=C	S-(CH ₂) ₇ -
Et	Me	H	Br	Br	H	iProp	H	Me	Me	CH=C	CH ₂ -CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
Et	H	H	4-MePh	H	H	iProp	H	F	OMe	CH ₂ -N	S-(CH ₂) ₇ -
-(CH ₂) ₄ -OMe	H	Cl	Cl	H	H	CHF ₂	H	But	H	CH ₂ -N	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
Prop	SO ₂ Me	H	SO ₂ Me	H	H	Ph	C≡CH	tBut	H	CH ₂ -N	CH ₂ -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
iProp	OMe	Ph	H	H	H	CHF ₂	H	H	H	CH=C	S-(CH ₂) ₃ -
cProp	F	H	F	H	H	CF ₃	H	H	H	CH ₂ -CH	-(CH ₂) ₄ -

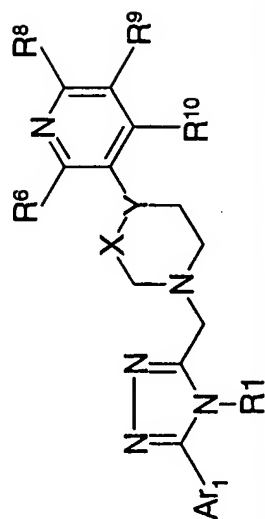
Tabelle 5:



Ar ₁	R ₁	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉	R ₁₀	X-Y	A
4-Imidazolyl-	Me	H	tBut	H	tBut	H	CH ₂ -N	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
2-Pyrazinyl-	cProp	H	tBut	F	Ph	H	CH ₂ -N	O-(CH ₂) ₄ -
2-Me-4-Oxazolyl-	Me	H	tBut	H	1-Pyrrolyl	H	CH ₂ -N	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
2-Pyrrolyl	Prop	H	nPropyl	H	tBut	H	CH=C	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
3-Br-Pyrimidin-5-yl-	Me	H	CF ₃	H	tBut	H	CH ₂ -N	S-(CH ₂) ₄ -
Pyrimidin-3-yl-	Me	Me	Me	H	iProp	H	CH ₂ -N	S-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
6-Chlor-biphenyl-2-	Me	H	iProp	H	p-OMe-Ph	H	CH ₂ -N	O-(CH ₂) ₃ -
2,5-Di-methyl-furanyl-3-	cProp	OMe	tBut	CN	CF ₃	H	CH=C	S-(CH ₂) ₇ -
N-Propyl-tetrazolyl-	Et	H	iProp	H	Me	Me	CH=C	CH ₂ -CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
N-Methyl-2-Pyrrolyl-	Et	H	iProp	H	F	OMe	CH ₂ -N	S-(CH ₂) ₇ -
3-Thienyl	-(CH ₂) ₄ -OMe	H	CHF ₂	H	But	H	CH ₂ -N	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
3-Benzthienyl-	Prop	H	Ph	C≡CH	tBut	H	CH ₂ -N	CH ₂ -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
2-Me-4-Oxazolyl-	iProp	H	CHF ₂	H	H	H	CH=C	S-(CH ₂) ₃ -
4-Methylthiazol-	Et	H	CHF ₂	H	But	H	CH ₂ -N	CH ₂ -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
3-Benzthienyl-	iProp	H	iProp	H	p-OMe-Ph	H	CH ₂ -N	NH-(CH ₂) ₄ -
5-Methyl imidazol-4-yl-	Me	But	Me	H	H	H	CH ₂ -N	O-(CH ₂) ₃ -
2-Aminothiazol-4-yl-	Prop	H	H	C≡CH	But	H	CH ₂ -N	-(CH ₂) ₄ -

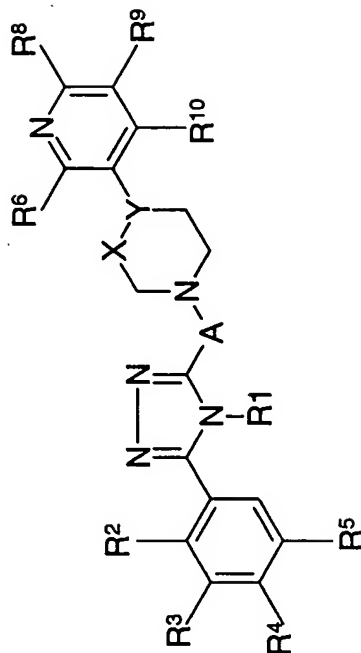
N-Me-2-Pyrrolyl	Me	H	CF ₃	H	tBut	H	CH=C	CO-(CH ₂) ₃ -
2-Me-4-Oxazolyl	iProp	H	tBut	F	Ph	H	CH=C	S-(CH ₂) ₉ -
2,5-Dimethyl-furanyl-	Me	Me	H	CN	H	H	CH ₂ -N	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂
N-Ethyl-indol-3-yl	-(CH ₂) ₄ -OMe	H	CHF ₂	H	H	H	CH=C	S-(CH ₂) ₃ -
2,5-Di-methyl-furanyl-3-	iProp	H	iProp	H	2,4-OMe-Ph	Me	CH ₂ -CH-	-COO-(CH ₂) ₄ -
2-Aminothiazol-4yl-	Me	H	iProp	H	2,4-OMe-Ph	H	CH=C-	-S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
3-Br-Pyrimidin-5-yl-	Me	H	Me	H	Et	Me	CH ₂ -N	S-(CH ₂) ₃ -
5-Ethyl imidazol-4-yl-	cProp	Prop	H	C≡CH	But	H	CH ₂ -N	-(CH ₂) ₄ -
n-Butyl-tetrazolyl-	But	H	Et	CN	OH	H	CH=C	-(CH ₂) ₄ -
3-Benzthienyl-	Me	H	CHF ₂	H	H	H	CH ₂ -CH-	S-(CH ₂) ₃ -
N-Me-2-Pyrrolyl	Me	H	CF ₃	H	tBut	H	CH ₂ -CH-	S-(CH ₂) ₃
Tetrazolyl-	cProp	H	CF ₃	H	iProp	H	CH ₂ -CH-	-(CH ₂) ₄ -
Oxadiazol-2-yl-	cProp	H	CF ₃	H	H	H	CH=C	-(CH ₂) ₄ -

Tabelle 6:



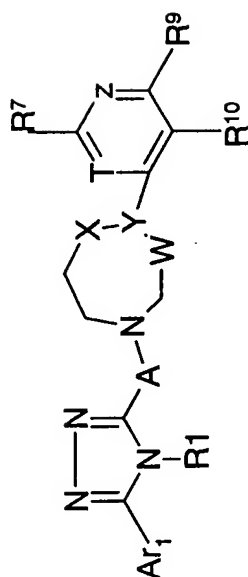
Ar ¹	R ¹	R ⁶	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	X-Y	A
N-Me-2-Pyrrolyl	Prop	4-MeOPh	H	tBut	H	CH ₂ -N	-S-(CH ₂) ₇ -
2-Me-4-Oxazolyl	Me	H	H	iProp	Me	CH ₂ -N	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
4-Imidazolyl	Me	iProp	Me	But	H	CH ₂ -N	COO-(CH ₂) ₄
2,5-Di-methyl-furanyl-	But	Me	CC	Me	H	CH=C	(CH ₂) ₄ -
3-Thienyl-	Me	H	H	Pyrrolyl	Cl	CH ₂ -CN	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
2-Pyrazinyl-	cProp	H	CN	iProp	OMe	CH ₂ -N	-(CH ₂) ₄ -
3-Br-Pyrimidin-5-yl	Hex	H	H	iProp	OMe	CH ₂ -N	O-(CH ₂) ₃ -
Pyrimidin-3-yl	Et	cHex	H	Prop	H	CH=C	NH-(CH ₂) ₄
2-Pyrazinyl-	Et	H	H	Pent	Et	CH ₂ -N	-(CH ₂) ₄ -
2-Methyl-pyridin-3-yl	Me	H	Cl	Me	H	CH ₂ -N	CONH-(CH ₂) ₄ -
2,5-Di-methyl-furanyl-3-	cProp	CH ₃	H	H	OMe	CH=C	-(CH ₂) ₄ -
N-Ethyl-indol-3-yl-	cProp	CH ₃	Me	H	OMe	CH=C	S-CH ₂ -C(=CH ₂)CH ₂
Tetrazolyl-	Et	cHex	H	Prop	H	CH=C	S-(CH ₂) ₃ -
3-Benzthienyl-	iProp	H	H	cProp	But	CH ₂ -N	S-(CH ₂) ₈ -
N-Propyl-tetrazolyl	CH ₂ Ph	H	H	iProp	OMe	CH ₂ -N	S-(CH ₂) ₄ -
2-Aminothiazol-4yl-	Me	H	CN	CHF ₂	H	CH ₂ -N	-(CH ₂) ₄ -

Tabelle 7:



R1	R2	R3	R4	R5	R6	R8	R9	R10	X-Y	A
Prop	H	MeSO ₂	Me	MeSO ₂	Et	H	tBut	H	CH ₂ -N	COO-(CH ₂) ₄ -
Me	Me	H	Br	H	H	H	tBut	H	CH ₂ -N	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
Me	H	OMe	H	OMe	iProp	Me	tBut	H	CH ₂ -N	-(CH ₂) ₄ -
But	OMe	H	OMe	H	Me	C≡CH	Pyrrolyl-	H	CH=C	CONH-(CH ₂) ₄
Me	H	Me	CN	H	H	H	Me	Cl	CH ₂ -N	-(CH ₂) ₄ -
cProp	F	H	F	H	H	H	iProp	OMe	CH ₂ -N	S-CH ₂ -C(=CH ₂)CH ₂ -
cProp	H	iProp	H	Me	CH ₃	Me	H	OMe	CH=C	O-(CH ₂) ₃ -
Et	OMe	H	tBut	H	cHex	H	Prop	H	CH=C	S-(CH ₂) ₃ -
Et	H	H	H	CN	nHex	CN	tBut	H	CH ₂ -N	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
iProp	H	CF ₃	H	Me	H	CC	4OMe-Ph	H	CH ₂ -CH	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
Hex	H	H	H	H ₂ NSO ₂	H	H	CHF ₂	H	CH ₂ -N	-CO-(CH ₂) ₃ -
Me	H	H	H	H	H	H	iProp	H	CH=C	S-(CH ₂) ₃ -
CH ₂ Ph	NO ₂	H	NO ₂	H	H	H	iProp	OMe	CH ₂ -N	S-(CH ₂) ₄ -

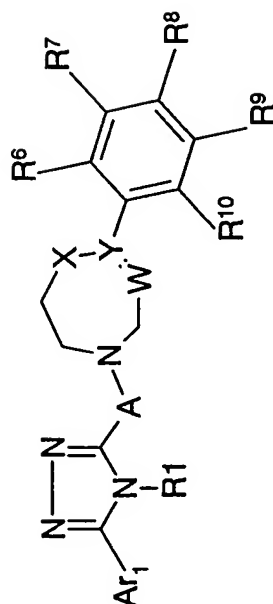
Tabelle 8:



Ar1	R1	T	R7	Z	R9	R10	X-Y-W	A
N-Me-2-Pyrrolyl-	Et	N	tBut	N	4-MeOPh	H	CH ₂ -N-CH ₂	COO-(CH ₂) ₄ -
2-Me-4-Oxazolyl-	But	N	tBut	N	H	OMe	CH=C-CH ₂	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
Oxadiazol-2-yl-	Prop	N	Me	N	Pyrrolyl	H	CH ₂ -CH-CH ₂	-(CH ₂) ₄ -
Tetrazolyl-	iProp	N	tBut	N	Ph	H	CH ₂ -CH-CH ₂	CO-(CH ₂) ₃ -
N-Me-2-Pyrrolyl	Prop	N	Me	CH	Pyrrolyl	H	CH=C-CH ₂	CH ₂ -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
4-Imidazolyl-	cProp	N	nPropyl	N	tBut	H	CH ₂ -C=CH	NH-(CH ₂) ₄ -
2-Pyrrolyl	Me	N	4-OMePh	N	Me	Me	CH ₂ -N-CH ₂	S-(CH ₂) ₈ -
N-Me-2-Pyrrolyl	But	N	iProp	CH	tBut	H	CH ₂ -C=CH	S-(CH ₂) ₃ -
N-Me-2-Pyrrolyl	Me	N	tBut	N	tBut	H	CH ₂ -N-CH ₂	S-(CH ₂) ₃ -
2-Pyrrolyl	Me	N	2,4 OMe-Ph	N	Cl	H	CH ₂ -C=CH	CONH-(CH ₂) ₄ -
2-Pyrazinyl-	(CH ₂) ₄ -OMe	N	tBut	N	1-Pyrrolyl	H	CH ₂ -C=CH	O-(CH ₂) ₃ -
2-Methyl-pyridin-3-yl-	CH ₂ Ph	CH	iProp	N	H	OMe	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄ -
2-Pyrazinyl-	cProp	CH	H	N	CH ₃	OMe	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₈ -
3-Br-Pyrimidin-5-yl--	Et	N	Prop	N	cHex	H	CH=C-CH ₂	O-(CH ₂) ₄ -
Pyrimidin-3-yl-	Et	N	tBut	N	nHex	H	CH ₂ -C=CH	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
N-Propyl-tetrazolyl-	CH ₂ Ph	N	iProp	N	H	OMe	CH ₂ -N-CH ₂	S-(CH ₂) ₄ -
2-Methyl-pyridin-3-yl-	cProp	N	H	N	CH ₃	OMe	CH ₂ -N-CH ₂	O-(CH ₂) ₃ -
4-Imidazolyl--	Me	N	tBut	CH	iProp	H	CH ₂ -N-CH ₂	S-(CH ₂) ₇ -

2,5-Di-methyl-furanyl-3-	cBut	N	Pyrrolyl	N	Me	H	CH ₂ -N-CH ₂	NH-(CH ₂) ₄
N-Ethyl-indol-3-yl-	Me	N	H	N	iProp	OMe	CH=C-CH ₂	S-(CH ₂) ₃ -
Tetrazolyl-	Et	N	tBut	N	H	CH ₃	CH ₂ -C=CH	-(CH ₂) ₄ -
6-Chlor-biphenyl-2	Me	CH	tBut	N	tBut	OMe	CH=C-CH ₂	CONH-(CH ₂) ₄
4-Methylthiazol-	Me	N	4-OMePh	N	Me	Me	CH=C-CH ₂	S-(CH ₂) ₇ -
3-Thienyl-	cBut	N	CHF ₂	CH	H	H	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
2,5-Di-methyl-furanyl-3-	Me	N	Pyrrolyl	CH	Me	H	CH ₂ -N-CH ₂	NH-(CH ₂) ₄
3-Thienyl	Me	CH	4-OMePh	N	Me	Me	CH ₂ -N-CH ₂	CH ₂ -CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
2-Me-4-Oxazolyl	Et	N	tBut	N	Pyrrolyl		CH ₂ -C=CH	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
2-Me-4-Oxazolyl-	cProp	N	tBut	CH	Me	H	CH ₂ -N-CH ₂	CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
N-Propyl-tetrazolyl-	Me	N	CF ₃	CH	Me	Butyl	CH ₂ -N-CH ₂	CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
3-Thienyl-	cProp	N	CF ₃	N	Me	Butyl	CH ₂ -N-CH ₂	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
N-Propyl-tetrazolyl-	Me	N	CF ₃	N	H	H	CH ₂ -CH-CH ₂	-(CH ₂) ₄
N-Propyl-2-Pyrrolyl-	Prop	N	Me	N	Pyrrolyl	H	CH ₂ -N-CH ₂	CH ₂ -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
3-Benzthienyl-	iProp	N	tBut	N	Ph	H	CH ₂ -N-CH ₂	CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
5-Methyl imidazol-4-yl-	Me	N	2,4 OMe-Ph	CH	Cl	H	CH=C-CH ₂	O-(CH ₂) ₃ -
2-Aminothiazol-4yl-	Prop	N	Cl	CH	iProp	H	CH=C-CH ₂	CH ₂ -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
N-Me-2-Pyrrolyl	iProp	CH	tBut	N	tBut	H	CH ₂ -CH-CH ₂	S-(CH ₂) ₃ -
N-Propyl-2-Pyrrolyl	Prop	N	Me	CH	tBut	H	CH=C-CH ₂	CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
3-Benzthienyl-	iProp	N	tBut	CH	H	Ne	CH ₂ -N-CH ₂	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
2-Pyrrolyl	Me	CH	iProp	N	Me	H	CH ₂ -N-CH ₂	N-(CH ₂) ₃ -
2-Phenyl-furan-3yl-	cProp	N	CF ₃	CH	CH	CH	CH ₂ -CH-CH ₂	S-(CH ₂) ₃
3-Br-Pyrimidin-5-yl-	Me	CH	iProp	N	tBut	H	CH=C-CH ₂	CO-(CH ₂) ₇ -
2-Aminothiazol-4yl-	Et	N	CH	Cl	CH	CH	CH ₂ -N-CH ₂	CONH-(CH ₂) ₄ -
6 Me-Benzoindol-3-yl	Me	N	iProp	CH	Furanyl	H	CH ₂ -N-CH ₂	CH ₂ -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
2,5-Di-methyl-furanyl-3-	cBut	CH	Pyrrolyl	N	Me	H	CH ₂ -CH-CH ₂	NH-(CH ₂) ₄
Tetrazolyl-	iProp	N	tBut	CH	H	Cl	CH ₂ -N-CH ₂	CO-(CH ₂) ₈
4-Imidazolyl-	(CH ₂) ₄ -OMe	CH	tBut	N	H	H	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₈ -
Pyrimidin-3-yl-	Et	CH	Pyrrolyl	N	cHex	H	CH=C-CH ₂	S-(CH ₂) ₄ -
4-Imidazolyl-	Me	N	iProp	N	iProp	H	CH ₂ -CH-CH ₂	S-(CH ₂) ₇ -
N-Propyl-tetrazolyl-	Et	CH	tBut	N	nHex	H	CH ₂ -N-CH ₂	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -

Tabelle 9:



Ar ¹	R ¹	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	X-Y-W	A
2-Pyrrolyl	Prop	H	nPropyl	H	tBut	H	CH ₂ -CH-CH ₂	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
N-Ethyl-indol-3-yl	-(CH ₂) ₄ -OMe	H	CHF ₂	H	H	H	CH ₂ -C=CH	S-(CH ₂) ₃ -
2,5-Di-methyl-furanyl-3-	iProp	H	iProp	H	2,4-OMe-Ph	Me	CH=C-CH ₂	-COO-(CH ₂) ₄ -
3-Br-Pyrimidin-5-yl-	Me	Me	Me	H	iProp	H	CH ₂ -C=CH	S-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
Pyrimidin-3-yl-	Hexyl	H	CF ₃	H	tBut	H	CH=C-CH ₂	S-(CH ₂) ₄ -
6-Chlor-biphenyl-2-	Me	H	iProp	H	p-OMe-Ph	H	CH ₂ -N-CH ₂	O-(CH ₂) ₃ -
N-Propyl-tetrazolyl-	Et	H	iProp	H	Me	Me	CH ₂ -N-CH ₂	CH ₂ -CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
N-Methyl-2-Pyrrolyl-	Et	H	iProp	H	F	OMe	CH ₂ -C=CH	S-(CH ₂) ₇ -
3-Thienyl	-(CH ₂) ₄ -OMe	H	CHF ₂	H	But	H	CH ₂ -C=CH	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
2,5-Di-methyl-furanyl-3-	cProp	OMe	tBut	CN	CF ₃	H	CH ₂ -C=CH	CO-(CH ₂) ₃ -
2-Aminothiazol-4-yl-	Me	H	iProp	H	2,4-OMe-Ph	H	CH=C-CH ₂	-S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
3-Benzthienyl-	Pentyl	H	Ph	C≡CH	tBut	H	CH ₂ -N-CH ₂	CH ₂ -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
4-Methylthiazol-	Et	H	CHF ₂	H	But	H	CH=C-CH ₂	CH ₂ -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
3-Benzthienyl-	iProp	H	iProp	H	p-OMe-Ph	H	CH ₂ -C=CH	-CONH-(CH ₂) ₄
5-Methyl imidazol-4-yl-	Me	But	Me	H	H	H	CH ₂ -N-CH ₂	O-(CH ₂) ₃ -
2-Aminothiazol-4-yl-	Prop	H	H	C≡CH	But	H	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄ -
2-Me-4-Oxazolyl-	iProp	H	CHF ₂	H	H	H	CH ₂ -N-CH ₂	S-(CH ₂) ₃ -

N-Me-2-Pyrrolyl	Me	H	CF ₃	H	tBut	H	CH ₂ -C-CH ₂	S-(CH ₂) ₇ -
2-Me-4-Oxazolyl	iProp	H	tBut	F	Ph	H	CH ₂ -N-CH ₂	CONH(CH ₂) ₄ -
2,5-Dimethyl-furanyl-	Me	Me	H	CN	H	H	CH=C-CH ₂	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂
3-Br-Pyrimidin-5-yl-	Me	H	Me	H	Et	Me	CH ₂ -N-CH ₂	S-(CH ₂) ₃ -
n-Butyl-tetrazolyl-	But	H	Et	CN	OH	H	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄ -
3-Benzthienyl-	Me	H	CHF ₂	H	H	H	CH ₂ -C=CH	S-(CH ₂) ₃ -
N-Me-2-Pyrrolyl	Me	H	CF ₃	H	tBut	H	CH ₂ -C-CH ₂	S-(CH ₂) ₃
Tetrazolyl-	cProp	H	iProp	H	CF ₃	H	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄ -
Propyl-tetrazolyl-	Et	H	CF ₃	H	nProp	H	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄ -
Oxadiazol-2-yl-	cProp	H	CF ₃	H	H	H	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄ -
5-Ethyl imidazol-4-yl-	cProp	Prop	H	C≡CH	But	H	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄ -
4-Imidazolyl-	Me	H	tBut	H	tBut	H	CH ₂ -N-CH ₂	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
2-Pyrazinyl-	cProp	H	tBut	F	Ph	H	CH=C-CH ₂	O-(CH ₂) ₄ -
2-Me-4-Oxazolyl-	Me	H	tBut	H	1-Pyrrolyl	H	CH ₂ -CH-CH ₂	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
4-Pyrimidyl-	Et	H	Pent	H	2,4-OMe-Ph	H	CH ₂ -N-CH ₂	
Oxadiazol-2-yl-	Hex	H	CF ₃	H	tBut	H	CH ₂ -N-CH ₂ -	S-(CH ₂) ₄ -

Beispiele für galenische Applikationsformen

A) Tabletten

- 5 Auf einer Tablettenpresse werden in üblicher Weise Tabletten folgender Zusammensetzung gepreßt:

40 mg Substanz des Beispiels 1
120 mg Maisstärke
10 13,5mg Gelatine
45 mg Milchzucker
2,25mg Aerosil® (chemisch reine Kieselsäure in submikrosko-
pisch feiner Verteilung)
6,75mg Kartoffelstärke (als 6 %iger Kleister)

15

B) Dragees

20 mg Substanz des Beispiels 4
60 mg Kernmasse
20 70 mg Verzuckerungsmasse

Die Kernmasse besteht aus 9 Teilen Maisstärke, 3 Teilen
Milchzucker und 1 Teil Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Mischpoly-
merisat 60:40. Die Verzuckerungsmasse besteht aus

25

5 Teilen Rohrzucker, 2 Teilen Maisstärke, 2 Teilen Calcium-
carbonat und 1 Teil Talk. Die so hergestellten Dragees werden
anschließend mit einem magensaftresistenten Überzug versehen.

30

Biologische Untersuchungen - Rezeptorbindungsstudien

1) D₃-Bindungstest

35

Für die Bindungsstudien wurden klonierte humane D₃-Rezeptor-
exprimierende CCL 1,3 Mäusefibroblasten, erhältlich bei Res.
Biochemicals Internat. One Strathmore Rd., Natick, MA
01760-2418 USA, eingesetzt.

40

Zellpräparation

Die D₃ exprimierenden Zellen wurden in RPMI-1640 mit 10 % fö-
talem Kälberserum (GIBCO Nr. 041-32400 N); 100 E/ml Penicil-
lin und 0,2 % Streptomycin (GIBCO BRL, Gaithersburg, MD, USA)
45 vermehrt. Nach 48 h wurden die Zellen mit PBS gewaschen und
mit 0,05 % trypsinhaltiger PBS 5 min inkubiert. Danach wurde

mit Medium neutralisiert und die Zellen durch Zentrifugation bei 300 g gesammelt. Zur Lyse der Zellen wurde kurz das Pellet mit Lysispuffer (5mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 10 % Glycerin) gewaschen und danach in einer Konzentration von 10^7 -Zellen / ml Lysispuffer 30 min bei 4 °C inkubiert. Die Zellen wurden bei 200 g 10 min zentrifugiert und das Pellet in flüssigem Stickstoff gelagert.

Bindungstests

Für den D_3 -Rezeptorbindungstest wurden die Membranen in Inkubationspuffer (50 mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM $CaCl_2$, 2 mM $MgCl_2$, 10 μ M Quinolinol, 0,1 % Ascorbinsäure und 0,1 % BSA) in einer Konzentration von ca. 10^6 Zellen/250 μ l Testansatz suspendiert und bei 30 °C mit 0,1 nM 125 Jodsulpirid in Anwesenheit und Abwesenheit von Testsubstanz inkubiert. Die unspezifische Bindung wurde mit 10^{-6} M Spiperon bestimmt.

Nach 60 min wurde der freie und der gebundene Radioligand durch Filtration über GF/B Glasfaserfilter (Whatman, England) an einem Skatron-Zellsammler (Skatron, Lier, Norwegen) getrennt und die Filter mit eiskaltem Tris-HCl-Puffer, pH 7,4 gewaschen. Die auf den Filtern gesammelte Radioaktivität wurde mit einem Packard 2200 CA Flüssigkeitszintillationszähler quantifiziert.

Die Bestimmung der K_i -Werte erfolgte über nichtlineare Regressionsanalyse mit dem Programm LIGAND.

2) D_2 -Bindungstest

Zellkultur

HEK-293 Zellen mit stabil exprimierten humanen Dopamin- D_2A -Rezeptoren wurden in RPMI 1640 mit Glutamax ITM und 25 mM HEPES mit 10% fötalem Kälberserumalbumin kultiviert. Alle Medien enthielten 100 Einheiten pro ml Penicillin und 100 μ g/ml Streptomycin. Die Zellen wurden in feuchter Atmosphäre mit 5% CO_2 bei 37 °C gehalten.

Die Zellpräparation für Bindungsstudien erfolgte durch Trypsinisierung (0,05% Trypsinlösung) für 3-5 Minuten bei Raumtemperatur. Danach wurden die Zellen bei 250 g 10 Minuten zentrifugiert und 30 Minuten bei 4 °C mit Lysispuffer (5 mM Tris-HCl, 10% Glycerol, pH 7,4) behandelt. Nach Zentrifuga-

tion bei 250 g für 10 Minuten wurde der Rückstand bei -20 °C bis zum Gebrauch aufbewahrt.

Rezeptorbindungstests

5

Dopamin-D₂-Rezeptor "low affinity state" mit ¹²⁵I-Spiperon (81 TBq/mmol, Du Pont de Nemours, Dreieich)

Die Ansätze (1 ml) setzten sich zusammen aus 1 x 10⁵ Zellen in Inkubationspuffer (50 mM Tris, 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM MgCl₂ und 2 mM CaCl₂, pH 7,4 mit HCl) und 0,1 nM ¹²⁵I-Spiperon (totale Bindung) oder zusätzlich 1 µM Haloperidol (unspezifische Bindung) oder Prüfsubstanz.

15 Nach erfolgter Inkubation bei 25 °C für 60 Minuten wurden die Ansätze über GF/B Glasfaserfilter (Whatman, England) an einem Skatron-Zellsammler (Fa. Zinsser, Frankfurt) filtriert und die Filter mit eiskaltem 50 mM Tris-HCl-Puffer, pH 7,4 gewaschen. Die auf den Filtern gesammelte Radioaktivität wurde mit einem Packard 20 2200 CA Flüssigkeitszintillationszähler quantifiziert.

Die Auswertung erfolgte wie unter a).

Die Bestimmung der K_i-Werte erfolgte über nichtlineare Regressionsanalyse mit dem Programm LIGAND oder durch Umrechnung der IC₅₀-Werte mit Hilfe der Formel von Cheng und Prusoff.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen in diesen Tests sehr gute Affinitäten am D₃-Rezeptor (< 1 µmolar, insbesondere < 100 30 nmolar) und hohe Selektivitäten gegenüber dem D₃-Rezeptor.

35

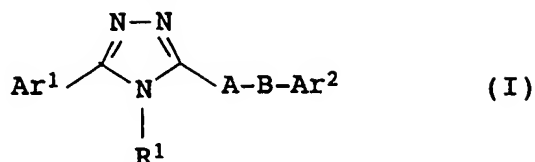
40

45

Patentansprüche

1. Triazolverbindungen der Formel I

5



10

worin

15

Ar¹ für Phenyl, Naphthyl oder einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen aromatischen Ring mit 1 bis 4 Heteroatomen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter O, S und N, steht, wobei Ar¹ gegebenenfalls 1, 2, 3 oder 4 Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₆-Alkyl, Halogen oder Phenyl substituiert ist, C₁-C₆-Alkoxy, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, Halogen, CN, COOR², NR²R², NO₂, SO₂R², SO₂NR²R² und Phenyl, das gegebenenfalls durch C₁-C₆-Alkyl, OC₁-C₆-Alkyl, NR²R², CN, CF₃, CHF₂, oder Halogen substituiert ist und wobei der erwähnte heterocyclische, aromatische Ring gegebenenfalls mit einem Phenylring auch kondensiert sein kann;

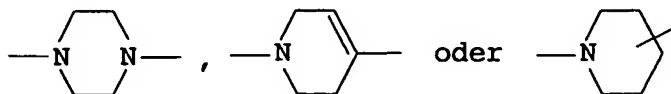
20

A für geradkettiges oder verzweigtes C₄-C₁₀-Alkylen oder geradkettiges oder verzweigtes C₃-C₁₀-Alkylen steht, das wenigstens eine Gruppe Z umfasst, die ausgewählt ist unter O, S, NR², CONR², COO, CO, einer Doppel- oder Dreifachbindung,

30

B für einen Rest der Formel steht:

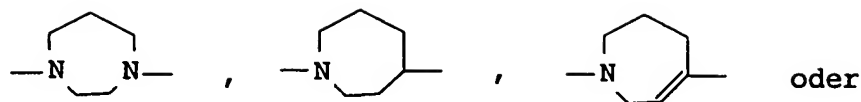
35



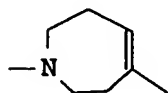
40

oder wenn Ar¹ für den 5- oder 6-gliedrigen, heterocyclischen aromatischen Ring, der wie angegeben substituiert sein kann, steht, B auch für einen Rest der Formeln

45



5



10

stehen kann,

Ar^2 für Phenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl oder Triazinyl steht, wobei Ar^2 gegebenenfalls ein bis vier Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter OR^2 , C_1-C_6 -Alkyl, C_2-C_6 -Alkenyl, C_2-C_6 -Alkynyl, C_1-C_6 -Alkoxy- C_1-C_6 -alkyl, Halogen- C_1-C_6 -alkyl, Halogen- C_1-C_6 -alkoxy, Halogen, CN, NO_2 , SO_2R^2 , NR^2R^2 , $SO_2NR^2R^2$, einem 5- oder 6-gliedrigen carbocyclischen, aromatischen oder nicht-aromatischen Ring und einem 5- oder 6-gliedrigen, heterocyclischen aromatischen oder nicht-aromatischen Ring mit 1 oder 2 Heteroatomen, die ausgewählt sind unter O, S und N, wobei der carbocyclische oder heterocyclische Ring gegebenenfalls durch C_1-C_6 -Alkyl, Phenyl, Phenoxy, Halogen, OC_1-C_6 -Alkyl, OH, NO_2 oder CF_3 substituiert und/oder mit einem Phenylring kondensiert sein kann und wobei Ar^2 gegebenenfalls mit einem carbocyclischen, aromatischen oder nichtaromatischen Ring und einem 5- oder 6-gliedrigen, heterocyclischen aromatischen oder nicht-aromatischen Ring mit 1 oder 2 Heteroatomen, die ausgewählt sind unter O, S und N, kondensiert sein kann,

R^1 für H, C_3-C_6 -Cycloalkyl oder C_1-C_6 -Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC_1-C_6 -Alkyl oder Phenyl substituiert ist, steht;

35

die Reste R^2 , die gleich oder verschieden sein können, für H oder C_1-C_6 -Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC_1-C_6 -Alkyl oder Phenyl substituiert ist, stehen;

sowie deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren.

2. Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel I, worin

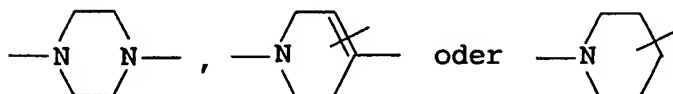
Ar^1 für Phenyl, Naphthyl oder einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen aromatischen Ring mit 1 bis 3 Heteroatomen, die ausgewählt sind unter O, S und N, steht, wobei Ar^1 gegebenenfalls 1, 2, 3 oder 4 Substituenten aufweist,

45

die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₆-Alkyl, Halogen oder Phenyl substituiert ist, C₁-C₆-Alkoxy, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, Halogen, CN, COOR², NR²R², NO₂, SO₂R², SO₂NR²R² oder Phenyl, das gegebenenfalls durch C₁-C₆-Alkyl, OC₁-C₆-Alkyl, NR²R², CN, CF₃, CHF₂ oder Halogen substituiert ist, und wobei der erwähnte heterocyclische, aromatische Ring gegebenenfalls mit einem Phenylring kondensiert sein kann;

A für geradkettiges oder verzweigtes C₄-C₁₀ Alkylen oder geradkettiges oder verzweigtes C₃-C₁₀-Alkylen steht, das wenigstens eine Gruppe umfasst, die ausgewählt ist unter O, S, NR², CONR², COO, CO, einer Doppel- oder Dreifachbindung,

B für einen Rest der Formel steht:



Ar² für Phenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl oder Triazinyl steht, wobei Ar² gegebenenfalls ein bis vier Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter OR², C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-alkyl, Halogen-C₁-C₆-alkyl, Halogen-C₁-C₆-alkoxy, Halogen, CN, NO₂, SO₂R², NR²R², SO₂NR²R², einem 5- oder 6-gliedrigen carbocyclischen, aromatischen oder nicht-aromatischen Ring und einem 5- oder 6-gliedrigen, heterocyclischen aromatischen oder nicht-aromatischen Ring mit 1 oder 2 Heteroatomen, die ausgewählt sind unter O, S und N, wobei der carbocyclische oder heterocyclische Ring gegebenenfalls substituiert sein kann durch C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, Phenoxy, Halogen, OC₁-C₆-Alkyl, OH, NO₂ oder CF₃ und wobei Ar² gegebenenfalls mit einem carbocyclischen oder heterocyclischen Ring der oben definierten Art kondensiert sein kann,

R¹ für H, C₃-C₆-Cycloalkyl oder C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₆-Alkyl oder Phenyl substituiert ist, steht;

die Reste R², die gleich oder verschieden sein können, für H oder C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₆-Alkyl oder Phenyl substituiert ist, stehen;


sowie deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2 der Formel I, worin A für C₄-C₁₀-Alkylen oder C₃-C₁₀-Alkylen steht, das gegebenenfalls
5 wenigstens eine Gruppe Z umfasst, die ausgewählt ist unter O, S und einer Doppel- oder Dreifachbindung.
4. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche der Formel I, worin Ar¹ für Phenyl, Naphthyl, Pyrrolyl, Thienyl, Furanyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl, Tetrazolyl, Isoxazolyl, Pyridinyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Benzthio-
10 phenyl, Indolyl oder Benzofuranyl steht, wobei Ar¹, wie in Anspruch 1 angegeben, substituiert oder kondensiert sein kann.
5. Verbindungen nach Anspruch 4 der Formel I, worin Ar¹ für Phenyl, Thienyl, Furanyl, Tetrazolyl, Pyrrolyl oder Pyrazinyl steht und, wie in Anspruch 1 angegeben, substituiert sein
15 kann.
6. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche der Formel I, worin Ar¹ unsubstituiert ist oder 1, 2, 3 oder 4 Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter CN, C₁-C₆-Alkyl, OH, OC₁-C₆-Alkyl, Phenyl und Halogen.
20
7. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche der Formel I, worin R¹ für H, C₁-C₆-Alkyl oder C₃-C₆-Cycloalkyl steht.
25
8. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche der Formel I, worin Ar² für Phenyl, Pyridinyl oder Pyrimidinyl steht, das gegebenenfalls einen oder zwei Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkyl, Halogen, CN, Halogenalkyl, OAlkyl, NO₂, Phenyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Indolyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.
30
9. Verbindungen nach Anspruch 8 der Formel I, worin der oder die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt sind unter C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, NO₂, und Halogenalkyl, insbesondere CF₃, CHF₂ und CF₂Cl.
35
10. Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel I, worin
45

Ar¹ für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch C₁-C₆-Alkyl, OC₁-C₆-Alkyl, CN, Phenyl oder Halogen substituiert ist;

A die in Anspruch 2 angegebenen Bedeutungen besitzt;

5

B für  steht, und

Ar² für Pyrimidinyl steht, das gegebenenfalls substituiert ist durch C₁-C₆-Alkyl, Halogen-C₁-C₆-alkyl, Halogen-C₁-C₆-alkoxy, Pyrrolyl oder Indolyl.

10

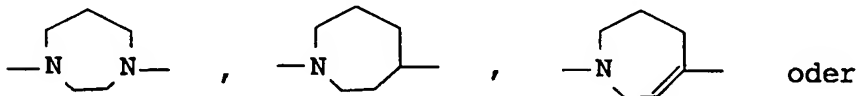
11. Verbindungen nach Anspruch 10 der Formel I, worin

Ar¹ für Phenyl steht, das gegebenenfalls substituiert ist durch C₁-C₆-Alkyl, OC₁-C₆-Alkyl oder Halogen und

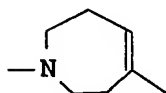
A für -S(CH₂)₃₋₁₀- oder -(CH₂)₄₋₁₀- steht.

12. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 9 der Formel I, worin Ar¹ für einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen aromatischen Ring mit 1 bis 4 Heteroatomen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter O, S und N, steht, wobei der Ring wie in Anspruch 1 angegeben substituiert oder kondensiert sein kann, B für

25



30



steht und A und Ar² die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen.

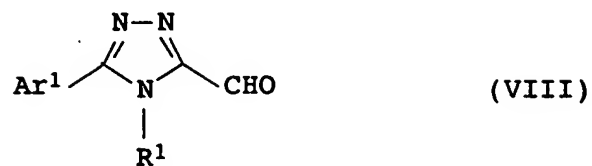
13. Pharmazeutisches Mittel, enthaltend wenigstens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, gegebenenfalls zusammen mit physiologisch akzeptablen Trägern und/oder Hilfsstoffen.

40

14. Verwendung wenigstens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur Behandlung von Erkrankungen, die auf Dopamin-D₃-Rezeptorantagonisten bzw. -agonisten ansprechen.

45

15. Verbindungen der Formel VIII



10 worin Ar¹ und R¹ für die in einem der Ansprüche 1, 2, 4 bis 7, 10 und 11 angegebenen Bedeutungen steht.

15

20

25

30

35

40

45

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D249/12 C07D249/08 C07D401/12 C07D401/14 C07D403/12
 C07D403/14 C07D405/14 C07D409/14 C07D413/14 C07D417/14
 A61K31/33 A61K31/41

According to International Patent Classification(IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 96 02520 A (BASF AKTIENGESELLSCHAFT) 1 February 1996 cited in the application see the whole document ---	1-15
X	BROWNE E J: "N-Unsubstituted 1,2,4-triazole-3-aldehydes" TETRAHEDRON LETTERS, no. 12, March 1970, pages 943-4, XP002082579 see the whole document --- -/--	15



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 October 1998

Date of mailing of the international search report

11/11/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Allard, M

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE CROSSFIRE Beilstein Informationssysteme GmbH, Frankfurt DE XP002082581 see BRN 1105514 & AUST. J. CHEM., vol. 24, 1971, pages 393-403, ---</p>	15
X	<p>DATABASE CROSSFIRE Beilstein Informationssysteme GmbH, Frankfurt DE XP002082582 see BRN 1112352 & AUST. J. CHEM., vol. 26, 1973, page 1809, 1811, 1813 ---</p>	15
P,X	<p>WO 97 25324 A (BASF AKTIENGESELLSCHAFT) 17 July 1997 cited in the application see the whole document ---</p>	1-15
A	<p>CZARNOCKA-JANOWICZ A ET AL: "Synthesis and pharmacological activity of 5-substituted-s-triazole-3-thiols" DIE PHARMAZIE, vol. 46, no. 2, 1991, pages 109-112, XP002082580 see the whole document ---</p>	1-15
A	<p>US 4 577 020 A (GALL M) 18 March 1986 cited in the application see the whole document ---</p>	1-15
A	<p>US 4 338 453 A (GALL M) 6 July 1982 cited in the application see the whole document -----</p>	1-15

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9602520 A	01-02-1996	DE 4425144 A	18-01-1996
		AU 3111395 A	16-02-1996
		BG 101113 A	30-04-1998
		BR 9508294 A	30-12-1997
		CA 2195243 A	01-02-1996
		CN 1152919 A	25-06-1997
		CZ 9700097 A	13-08-1997
		EP 0772604 A	14-05-1997
		FI 970147 A	14-01-1997
		HU 77128 A	02-03-1998
		JP 10502914 T	17-03-1998
		NO 970161 A	14-03-1997
		SI 9520083 A	31-10-1997
WO 9725324 A	17-07-1997	DE 19600934 A	17-07-1997
		AU 1440797 A	01-08-1997
		HR 970021 A	30-04-1998
		NO 983187 A	09-09-1998
US 4577020 A	18-03-1986	NONE	
US 4338453 A	06-07-1982	US 4408049 A	04-10-1983
		US 4404387 A	13-09-1983
		US 4404382 A	13-09-1983

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07D249/12 C07D249/08 C07D401/12 C07D401/14 C07D403/12
C07D403/14 C07D405/14 C07D409/14 C07D413/14 C07D417/14
A61K31/33 A61K31/41

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 96 02520 A (BASF AKTIENGESELLSCHAFT) 1. Februar 1996 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1-15
X	BROWNE E J: "N-Unsubstituted 1,2,4-triazole-3-aldehydes" TETRAHEDRON LETTERS, Nr. 12, März 1970, Seiten 943-4, XP002082579 siehe das ganze Dokument --- -/--	15

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

29. Oktober 1998

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

11/11/1998

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Allard, M

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>DATABASE CROSSFIRE Beilstein Informationssysteme GmbH, Frankfurt DE XP002082581 siehe BRN 1105514 & AUST. J. CHEM., Bd. 24, 1971, Seiten 393-403, ---</p>	15
X	<p>DATABASE CROSSFIRE Beilstein Informationssysteme GmbH, Frankfurt DE XP002082582 siehe BRN 1112352 & AUST. J. CHEM., Bd. 26, 1973, Seite 1809, 1811, 1813 ---</p>	15
P,X	<p>WO 97 25324 A (BASF AKTIENGESELLSCHAFT) 17. Juli 1997 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---</p>	1-15
A	<p>CZARNOCKA-JANOWICZ A ET AL: "Synthesis and pharmacological activity of 5-substituted-s-triazole-3-thiols" DIE PHARMAZIE, Bd. 46, Nr. 2, 1991, Seiten 109-112, XP002082580 siehe das ganze Dokument ---</p>	1-15
A	<p>US 4 577 020 A (GALL M) 18. März 1986 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---</p>	1-15
A	<p>US 4 338 453 A (GALL M) 6. Juli 1982 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument -----</p>	1-15

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9602520 A	01-02-1996	DE 4425144 A	18-01-1996
		AU 3111395 A	16-02-1996
		BG 101113 A	30-04-1998
		BR 9508294 A	30-12-1997
		CA 2195243 A	01-02-1996
		CN 1152919 A	25-06-1997
		CZ 9700097 A	13-08-1997
		EP 0772604 A	14-05-1997
		FI 970147 A	14-01-1997
		HU 77128 A	02-03-1998
		JP 10502914 T	17-03-1998
		NO 970161 A	14-03-1997
		SI 9520083 A	31-10-1997
WO 9725324 A	17-07-1997	DE 19600934 A	17-07-1997
		AU 1440797 A	01-08-1997
		HR 970021 A	30-04-1998
		NO 983187 A	09-09-1998
US 4577020 A	18-03-1986	KEINE	
US 4338453 A	06-07-1982	US 4408049 A	04-10-1983
		US 4404387 A	13-09-1983
		US 4404382 A	13-09-1983

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.